

№1 • 2026

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

**РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ:
ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ГРАНУЛЕМА
КОСТЕЙ ЧЕРЕПА У РЕБЕНКА
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**ПРИМЕНИМ ЛИ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ
БЕЗ БИОПСИИ В РОССИЙСКОЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?**

ДЕРМАТОЛОГИЯ

**ЮВЕНИЛЬНЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ
ПУСТУЛЕЗНЫЙ ПСОРИАЗ:
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**БЕСПЛАТНО ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
И ПОЛУЧИТЬ ДОСТУП К ПОЛНОМУ АРХИВУ СТАТЕЙ**

можно, перейдя по этому QR-коду
(на сайте <https://pediatrician-practice.ru>)
или на сайте [MEDI.RU](https://medi.ru) (в разделе <https://medi.ru/pp>)



Диагностическая карта: Ахондроплазия (АХП)

Ахондроплазия — наиболее распространенная скелетная дисплазия, приводящая к выраженной диспропорциональной низкорослости вследствие нарушения эндохондрального окостенения.¹

80%

В 80% случаев ахондроплазия возникает в результате **de novo**¹ патогенного варианта в гене **FGFR3**, а в 20 % случаев наследуется от одного из родителей с ахондроплазией. Тип наследования — аутосомно-доминантный.¹

Частота — **1:25000–1:30000** новорожденных.¹



Характерный фенотип и клинические признаки^{1–4}

- Диспропорциональная (с укорочением конечностей) низкорослость с рождения
- Ризомелическое укорочение конечностей
- Макроцефалия (увеличение размеров мозгового черепа) с выступающим лбом
- Вдавленная переносица, гипоплазия средней части лица
- Брахидактилия, часто «трезубец» кистей
- Мышечная гипотония
- Замедленное моторное развитие, нормальный интеллект
- Ограничение разгибания в локтевых суставах
- Варусная деформация голеней
- Переваливающаяся походка

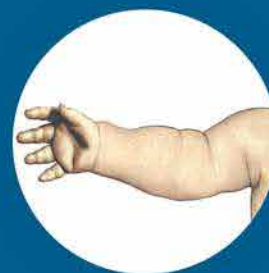
Рентгенологические признаки^{2–4}

- Горизонтальная вертлужная впадина и узкие седалищные вырезки
- Квадратная форма крыльев подвздошных костей
- Симптом трезубца вертлужной впадины
- Уменьшение междужкового расстояния поясничных позвонков в каудальном направлении
- Овальная рентгенопрозрачность проксимального отдела бедра в младенческом возрасте



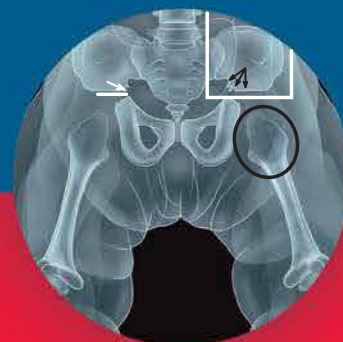
Кисти рук при ахондроплазии, хорошо иллюстрирующие брахидактилию и конфигурацию «трезубца»

Адаптировано из Pauli RM. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1



Выраженная ризомелия у ребенка с ахондроплазией

Адаптировано из Pauli RM. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1



Адаптировано из Маркова Т.В. и др. Surgery. 2023;11(1)

1. Pauli RM. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1. 2. Markova TV, et al. Surgery. 2023;11(1):17–28. 3. Jana M, et al. Indian J Radiol Imaging. 2017;27(2):187–199. 4. Legare JM, Basel D. Front Pediatr. 2023;11:1229666.

ПРАКТИКА педиатра

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

№ 1 • 2026

Главный редактор / Editor-in-Chief

Османов И.М.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Зам. главного редактора / Deputy Editor-in-Chief

Захарова И.Н.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Трунина И.И.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Trunina I.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Школьникова М.А.,
д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
(Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia)

Редакция / Editorial

Зав. редакцией:
Мирошина А.В.
(Miroshina A.V.)
praktikapediatra@gmail.com

Научный редактор:
Борзакова С.Н.,
канд. мед. наук
(Borzakova S.N., Cand. Med. Sci.)
BorzakovaSN@zdrav.mos.ru

Ответственный секретарь:
Бекмурзаева Г.Б.,
канд. мед. наук
(Bekmurzaeva G.B., Cand. Med. Sci.)
gulfizat@inbox.ru

Размещение рекламы / Advertising Manager

Курносенко Оксана
(Kurnosenko Oxana)
Тел.: +7 (916) 619-67-88,
oxana.s.kurnosenko@medi.ru

Глубокоуважаемые коллеги!



Перед вами очередной выпуск нашего журнала, в котором мы собрали актуальные и значимые материалы, посвященные современным аспектам педиатрии. Мы стремимся освещать как редкие клинические случаи, так и масштабные исследования, чтобы вы могли быть в курсе последних достижений и вызовов в области детского здоровья.

В этом номере особое внимание уделено сложному дерматологическому состоянию. Статья «Ювенильный генерализованный пустулезный псориаз: случай из практики» представляет уникальный клинический опыт, который будет полезен врачам при диагностике и лечении этого тяжелого заболевания у детей.

Тема «Актуальные проблемы хронобиологии и хронотерапии в практической педиатрии» открывает новые горизонты в понимании биологических ритмов детского организма и их влияния на эффективность лечения. Это направление медицины становится все более важным в эпоху персонализированного подхода к терапии.

Отоларингология представлена обзором литературы по эндоскопической хирургии холестеатомы у детей. Данный материал систематизирует современные подходы к лечению этого сложного заболевания, минимизирующего риски рецидивов и сохраняющего слух.

В разделах эндокринологии и онкологии вы найдете два важных исследования. Первое – ретроспективное когортное исследование изменения роста у детей с ахондроплазией после применения восоритида, демонстрирующее эффективность современной патогенетической терапии. Второе – редкое клиническое наблюдение эозинофильной гранулемы костей черепа, которое напоминает о важности онкологической настороженности при атипичных симптомах.

Не остались без внимания вопросы гастроэнтерологии и нутрициологии. Статья «Применим ли протокол диагностики целиакии без биопсии в российской педиатрической практике» поднимает дискуссионную тему стандартизации диагностики, а материал «На что нужно обратить внимание педиатру при выборе молочной смеси для младенца» предлагает практические рекомендации по подбору питания на примере смесей на основе козьего молока, что актуально для ежедневной практической работы педиатра.

Мы надеемся, что представленные публикации обогатят ваш профессиональный опыт и послужат стимулом для дальнейшего развития отечественной педиатрии.

С уважением, И.М. Османов,
главный редактор журнала «Практика педиатра»,
главный внештатный специалист педиатр ДЗМ,
главный врач ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ,
директор университетской клиники педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор

Журнал «Практика педиатра» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ.
Регистрационный номер ПИ № 77-18640 от 18 октября 2004 г.
Издатель ООО «Румед групп». Учредитель ООО «Фарм Пресс».
Читателей online 50400 в месяц. Подписчиков online 6450. Печатный тираж 3000 экз.
Отпечатан в типографии «А-Гриф». Подписан в печать 31.03.2026 г.
Адрес для корреспонденции: 117303, г. Москва, Одесская ул., 14-4А-39, для ООО «Румед групп».
По вопросам размещения рекламы и материалов просим обращаться по тел.: +7 (499) 673-37-97.
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.
Мнение редакции не всегда может совпадать с мнением авторов.
При перепечатке материалов разрешение редакции и ссылка на журнал «Практика педиатра» обязательны.
Все статьи, опубликованные в журнале, также доступны на сайте о лекарствах MEDI.RU.
Подписной индекс издания в каталоге АО Почта России: ПМ 574.

Mass media certificate dated October 18, 2004. Series PI № 77-186400 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communication and protection of cultural heritage.
Publisher "Rumed Group" Ltd. Founder "FarmPress" Ltd. Printed by "A-Grif" Ltd. Signed for printing 31.03.2026.
Online readers 50400 / month. Online subscribers 6450. Print run 3000 copies.
The editorial office takes no responsibility for the contents of advertising materials. Editorial opinion may not coincide with the authors' opinion.
No part of this issue can be reproduced without the written consent of the editorial office. While reprinting publications one must make refer to the journal Pediatrician's Practice.
Address for correspondence: 117303, Moscow, Odesskaya str., 14-4A-39, for "Rumed Group".
For advertising, please, contact us by phone number: +7 (499) 673 37 97.
All articles published in the journal are also available on the website about medicines MEDI.RU.
Subscription index in the catalog of JSC Russian Post: PIM 574.

- Афуков И.И.**, канд. мед. наук, г. Москва, Россия
- Бабаев Б.Д.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Багаев В.Г.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Бельмер С.В.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Блохин Б.М.**, д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия
- Брежнева Т.Ю.**, г. Москва, Россия
- Возгомент О.В.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Гаращенко Т.И.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Горев В.В.**, канд. мед. наук, г. Москва, Россия
- Жолобова Е.С.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Зайцева О.В.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Заплатников А.Л.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Зыков В.П.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Ивойлов А.Ю.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Ильина А. Я.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Караченцова И.В.**, канд. мед. наук, г. Москва, Россия
- Карпова Е.П.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Котлукова Н.П.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Логачев М.Ф.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Малахов А.Б.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Миронова А.К.**, канд. мед. наук, г. Москва, Россия
- Неудахин Е.В.**, д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия
- Овсянников Д.Ю.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Петряйкина Е.Е.**, д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия
- Пыков М.И.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Ревякина В.А.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Самсонова Л.Н.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Степанов А.А.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Тамразова О.Б.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Тепяев Р.Ф.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Чеботарева Т.А.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Чебуркин А.А.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Шарыкин А.С.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Шолохова Н.А.**, д-р мед. наук, доцент, г. Москва, Россия
- Шумилов П.В.**, д-р мед. наук, проф., г. Москва, Россия
- Afukov I.I.**, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
- Babaev B.D.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Bagaev V.G.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Belmer S.V.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Blokhin B.M.**, MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia
- Brezhneva T.U.**, Moscow, Russia
- Vozgoment O.V.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Garaschenko T.I.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Gorev V.V.**, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
- Zholobova E.S.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Zaytseva O.V.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Zaplatnikov A.L.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Zykov V.P.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Ivoilov A.U.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Ilyina A.Ya.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Karachentsova I.V.**, MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
- Karpova E.P.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Kotlukova N.P.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Logachev M.F.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Malakhov A.B.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Mironova A.K.**, MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
- Neudakhin E.V.**, MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia
- Ovsyannikov D.Yu.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Petryaikina E.E.**, MD, PhD, Prof., Honored Physician of Russian Federation, Moscow, Russia
- Pykov M.I.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Revyakina V.A.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Samsonova L.N.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Stepanov A.A.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Tamrazova O.B.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Tepeyev R.F.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Chebotareva T.A.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Cheburkin A.A.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Sharykin A.S.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
- Sholokhova N.A.**, MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
- Shumilov P.V.**, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

<p>НАШИ ЮБИЛЯРЫ ПОЗДРАВЛЕНИЕ С ЮБИЛЕЕМ И.Н. ЗАХАРОВОЙ И Л.И. ИЛЬЕНКО</p>	4	<p>OUR ANNIVERSARIES CONGRATULATIONS ON THE ANNIVERSARY I.N. ZAKHAROVA AND L.I. ILYENKO</p>
<p>ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЕ РОСТА У ДЕТЕЙ С АХОНДРОПЛАЗИЕЙ ПОСЛЕ ОДНОГО ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ ВОСОРИТИДА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И.Г. Воронцова, Д.Н. Резников, Е.Е. Петрайкина, А.В. Петрайкин</p>	8	<p>PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY GROWTH CHANGES IN CHILDREN WITH ACHONDROPLASIA AFTER ONE YEAR OF VOSORITIDE: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY I.G. Vorontsova, D.N. Reznikov, E.E. Petryaikina, A.V. Petryaikin</p>
<p>ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ХОЛЕСТЕАТОМЫ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ А.М. Магомедова, Г.А. Полев, И.В. Зябкин, А.И. Асманов</p>	16	<p>OTORHINOLARYNGOLOGY ENDOSCOPIC SURGERY OF CHOLESTEATOMA IN CHILDREN: A REVIEW OF THE LITERATURE A.M. Magomedova, G.A. Polev, I.V. Zyabkin, A.I. Asmanov</p>
<p>ДИЕТОЛОГИЯ НА ЧТО НУЖНО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ ПЕДИАТРУ ПРИ ВЫБОРЕ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ ДЛЯ МЛАДЕНЦА (НА ПРИМЕРЕ СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА) Ю.А. Дмитриева, В.Д. Чурилова, Л.С. Абдурахманова, И.Н. Захарова</p>	19	<p>DIETOLOGY WHAT A PEDIATRICIAN SHOULD PAY ATTENTION TO WHEN CHOOSING AN INFANT FORMULA (USING AS AN EXAMPLE FORMULA BASED ON GOAT'S MILK) Yu.A. Dmitrieva, V.D. Churilova, L.S. Abdurakhmanova, I.N. Zakharova</p>
<p>ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ГРАНУЛЕМА КОСТЕЙ ЧЕРЕПА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА З.А. Шангареева, А.В. Санникова, Д.Р. Шагиева, А.Ф. Мананова, А.К. Алибаев, Ю.В. Климов, Д.Г. Лопатин</p>	27	<p>PEDIATRIC ONCOLOGY RARE CLINICAL CASE: EOSINOPHILIC GRANULOMA OF THE SKULL BONES IN A YOUNG CHILD Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova, D.R. Shagieva, A.F. Mananova, A.K. Alibayev, Yu.V. Klimov, D.G. Lopatin</p>
<p>ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ПРИМЕНИМ ЛИ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ БЕЗ БИОПСИИ В РОССИЙСКОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ? Ю.А. Дмитриева, А.Д. Гостюхина, С.Е. Тесленко, С.И. Мамченко, Е.И. Епифанова, И.Н. Захарова, И.М. Османов</p>	32	<p>GASTROENTEROLOGY IS A BIOPSY-FREE CELIAC DISEASE DIAGNOSTIC PROTOCOL APPLICABLE IN RUSSIAN PEDIATRIC PRACTICE? Yu.A. Dmitrieva, A.D. Gostyukhina, S.E. Teslenko, S.I. Mamchenko, E.I. Epifanova, I.N. Zakharova, I.M. Osmanov</p>
<p>ОПЫТ КОЛЛЕГ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНОБИОЛОГИИ И ХРОНОТЕРАПИИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ Е.В. Неудахин</p>	37	<p>COLLEAGUES' EXPERIENCE ACTUAL PROBLEMS OF CHRONOBIOLOGY AND CHRONOTHERAPY IN PRACTICAL PEDIATRICS E.V. Neudakhin</p>
<p>ДЕРМАТОЛОГИЯ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ПУСТУЛЕЗНЫЙ ПСОРИАЗ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ М.М. Тлиш, М.И. Карташевская, Н.Л. Сычева, Ф.А. Псавок, В.В. Лазарев, А.В. Сычева</p>	45	<p>DERMATOLOGY JUVENILE GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS: A CASE REPORT. M.M. Tlish, M.I. Kartashevskaya, N.L. Sycheva, F.A. Psavok, V.V. Lazarev, A.V. Sycheva</p>

Поздравляем с юбилеем!

Не так давно отметила свой Юбилей Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РАНПО МЗ РФ **Ирина Николаевна Захарова** – яркий представитель поколения врачей, обладающих способностью лечить, творить, руководить, учить и воспитывать. Она – образец профессионализма, наставничества, чуткого отношения к сотрудникам, пациентам и их родителям. Пройденный ею путь профессионального становления от участкового врача до доктора медицинских наук, профессора, заведующей ведущей кафедрой педиатрии нашей страны может быть примером для подрастающего поколения новых врачей-педиатров. Хочется рассказать об этом удивительном человеке более подробно.

Ирина Николаевна Захарова с отличием окончила Куйбышевский государственный медицинский институт им. Д.И. Ульянова в 1979 году, специальность «Лечебное дело». После окончания вуза в течение 9 лет работала участковым врачом-педиатром в различных регионах СССР и за рубежом. В 1988 году поступила в клиническую ординатуру на кафедру педиатрии Центрального института усовершенствования врачей, затем работала старшим врачом-лаборантом (1989–1991), ассистентом (1991–1998), доцентом (1998–2001), профессором (2001–2008).

Широкий клинический кругозор, накопленный опыт исследователя и педагога, постоянный научный поиск, неиссякаемая энергия позволили ей в 1994 году успешно защитить кандидатскую диссертацию на тему «Значение динамической нефросцинтиграфии в диагностике тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей» (научный руководитель профессор Н.А. Коровина), в 2001 году – докторскую диссертацию на тему «Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей» (научный консультант профессор Н.А. Коровина).

Любовь к педиатрии, доброжелательное отношение к врачам-курсантам, выдающиеся педагогические и организаторские способности, уважительное отношение к коллегам определили ее дальнейший путь: в 2008 году она возглавила кафедру педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, которой руководит по настоящее время.

Где бы и в качестве кого бы ни работала И.Н. Захарова, она всегда выполняла свою работу профессионально и качественно, что находило одобрение и поддержку среди окружающих сотрудников, врачей, курсантов, учебной, научной и педагогической общественности, а также отмечено высокими наградами нашей Родины и других государств. За многолетнюю добросовестную работу награждена грамотами и благодарностями руководства ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. За большой вклад в развитие отечественной педиатрии, самоотверженность и профессионализм Ирина Николаевна Захарова получила звание «Заслуженный врач РФ» (2010). За высокий профессионализм, верность профессии, спасение жизней и улучшение качества жизни многих детей награждена грамотой Минздрава России (2012), почетным званием «Отличник здравоохранения» (2020, 2022). В декабре 2023 года в Центральном военно-клиническом госпитале им. А.А. Вишневского ее наградили медалью А.А. Вишневского. В 2024 году по-

лучила грамоту Министерства обороны РФ за заботу о здоровье девочек-подростков, обучающихся в пансионе Министерства обороны, и воспитание у них высокого чувства патриотизма и любви к Родине. За большой вклад в развитие отечественной науки, подготовку научных кадров, многолетнюю плодотворную научно-исследовательскую и организационную деятельность и в связи с 300-летием Российской академии наук (2024) удостоена юбилейной медали «300 лет Российской Академии наук». Много лет она Почетный профессор Научного центра здоровья детей РАМН (ныне НМИЦ здоровья детей МЗ РФ). С 2020 года является победителем ежегодной премии Лучший лектор года «Medicina Nobilissima» (2020, 2021, 2022, 2023, 2024). В 2025 году награждена Премией Ю.Е. Вельтищева. С 2026 года Почетный профессор Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

Ирина Николаевна является президентом Евразийской ассоциации педиатров и неонатологов, а также сопresidentом профессиональной общественной организации (ассоциации) детских врачей «Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик».

За плодотворное международное сотрудничество и весомый вклад в развитие здравоохранения и обучение врачей бывших советских республик И.Н. Захарова удостоена благодарственной грамоты Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (2023), она Почетный профессор Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; в 2025 году стала Почетным профессором центра педиатрии Кыргызстана. С 2026 года – Почетный профессор Медицинского университета Астаны (Казахстан).

Более двадцати лет Ирина Николаевна является штатным консультантом по педиатрии поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации и многих частных медицинских центров. Находясь в должности главного внештатного специалиста педиатра Центрального федерального округа России (с мая 2012 года по декабрь 2017 года), она принимала участие в решении основных вопросов государственной политики в области здравоохранения.

Больше 20 лет профессор И.Н. Захарова регулярно принимала участие в работе мировых и европейских конгрессов гастроэнтерологов (Монреаль, Лондон, Париж, Вена, Берлин), европейских педиатров-гастро-

энтерологов, нутрициологов и гепатологов (Барселона, Порто, Будапешт). Она является членом Европейской ассоциации иммунологов и аллергологов, полным членом Европейского сообщества педиатров гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов ESPGHAN, членом Союза педиатров России.

Около 20 лет Ирина Николаевна возглавляет Диссертационный совет по педиатрии и детской хирургии (21.3.054.01) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

И.Н. Захарова – главный редактор номера «Медсовет. Педиатрия» (3 журнала в год), SCOPUS, а также журнала ВАК «Педиатрия. Consilium Medicum»; заместитель главного редактора журнала ВАК «Практика педиатра»; входит в состав редакционной коллегии журналов ВАК: «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Фарматека», «Профилактическая и клиническая медицина», «Эффективная фармакотерапия», «Вопросы детской диетологии», «Вопросы практической педиатрии», «Аллергология и иммунология в педиатрии», «Трансляционная медицина», «Международный журнал научной педиатрии», «Медицинский совет», «Медицинский оппонент», «Мать и дитя в Кузбассе»; журналов: «Пациентоориентированная медицина и фармация», «Международный журнал научной педиатрии».

Профессор И.Н. Захарова ведет активную практическую, научную и педагогическую деятельность: лично консультирует и контролирует лечение наиболее тяжелых по состоянию здоровья детей, читает лекции, проводит клинические разборы и консультации в поликлиниках и стационарах. Под ее непосредственным руководством врачи медицинских учреждений, расположенных в г. Москве и в других городах нашей страны, проводят лечение наиболее диагностически сложных пациентов.

И.Н. Захарова – автор более 1300 научных публикаций, из них в периодической печати в журналах Перечня ВАК и в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, более 800 работ. Ирина Николаевна является соавтором многочисленных монографий, пособий и методических рекомендаций для врачей, национальных руководств и научно-практических программ. Результаты научных исследований Ирина Николаевна регулярно представляет на Всероссийских и международных симпозиумах, конгрессах, съездах, пленумах, форумах. Индекс Хирша по публикациям в РИНЦ – 42.

Научным трудам И.Н. Захаровой присущи актуальность рассматриваемых проблем, глубина анализа, разносторонность интересов. Являясь руководителем кафедры, определяет основные направления научной деятельности, которые охватывают широкий спектр актуальных проблем педиатрии. Особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование диагностики и оптимизацию лечения заболеваний, связанных с нарушениями липидного обмена, включая

гипо- и гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии. На кафедре под руководством Ирины Николаевны проводятся исследования, направленные на выявление особенностей течения заболевания у различных групп пациентов, включая пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 1 типа. Разрабатываются новые методы ранней диагностики целиакии, а также подходы к персонализированной терапии, учитывающие индивидуальные особенности пациентов и тяжесть заболевания. Проводятся фундаментальные и прикладные исследования, посвященные изучению влияния различных факторов, таких как особенности вскармливания и состав питания, на формирование и развитие микробиоты у детей раннего возраста. Кроме того, на кафедре активно разрабатываются и внедряются новые подходы к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей младшего возраста, с акцентом на этиотропную терапию и комплексную оценку ее эффективности. Традиционными направлениями кафедры являются углубленное изучение особенностей течения, современной диагностики и лечения детей с нефрологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями.

Под руководством Ирины Николаевны защищено 18 кандидатских диссертаций и 1 докторская диссертация.

И.Н. Захарова является крупнейшим специалистом в области педиатрии, детской нефрологии, гастроэнтерологии, нутрициологии, аллергологии, диетологии.

Ирина Николаевна пользуется любовью и заслуженным уважением коллектива, которым руководит. Ее уважают за высокий профессионализм, ответственность, эрудицию, организаторские способности и коммуникабельность. Она всегда открыта к общению, каждый знает, что может обратиться к ней за советом и помощью. Однако она не терпит равнодушия к больному, безграмотности и непрофессионализма! Может поэтому в ее коллективе работают сотрудники, обладающие высокими профессиональными и человеческими качествами.

Нельзя не отметить и тот факт, что Ирина Николаевна реализовала себя не только как отличный врач, педагог и руководитель, она – прекрасная жена, мама двоих сыновей и бабушка трех внуков.

Поздравляя с Юбилеем Ирину Николаевну Захарову, хочется сказать ей спасибо за все, что она делает в этой жизни! Пожелать ей крепкого здоровья, активного долголетия, семейного счастья и благополучия, а также дальнейших профессиональных достижений на благо отечественной педиатрии. Мечтайте, влюбляйтесь, удивляйтесь, радуйтесь, общайтесь, веселитесь, смейтесь, улыбайтесь! И с каждым днем счастливее становитесь! Получайте удовольствие от общения с родными, близкими, коллегами!

*С уважением профессора А.Л. Заплатников, И.Н. Холодова
и все сотрудники кафедры педиатрии
им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ*

К юбилею профессора Лидии Ивановны Ильенко

Юбилей выдающегося врача, ученого и педагога – это всегда особая дата для профессионального сообщества. Это повод не только выразить искренние поздравления, но и с глубоким уважением осмыслить путь человека, чье имя стало неотъемлемой частью отечественной педиатрии, перинатологии и медицинского образования. Именно к таким личностям принадлежит **Лидия Ивановна Ильенко** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2, директор Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, «Отличник здравоохранения».

Профессиональная биография Лидии Ивановны – пример подлинного служения медицине, редкого сочетания научной глубины, клинической интуиции, педагогического таланта и выдающегося организаторского дара. Ее путь в профессии, начавшийся после окончания с отличием педиатрического факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1975 году, стал путем последовательного и достойного восхождения – от старшего врача-лаборанта до профессора, заведующего кафедрой и директора Института материнства и детства.

На протяжении многих десятилетий Лидия Ивановна определяет важнейшие направления развития отечественной педиатрии. Более четверти века она возглавляет кафедру госпитальной педиатрии № 2, под ее руководством ставшую авторитетным научно-образовательным центром, известным далеко за пределами Москвы. Благодаря ее стратегическому мышлению, энергии и преданности делу кафедра не только укрепила академические традиции, но и существенно расширила клиническую базу, включив в орбиту своей деятельности ведущие учреждения столичного здравоохранения – перинатальный центр и отделение реабилитации госпиталя «Коммунарка», ДГКБ им. З.А. Башляевой, перинатальный центр ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой. Это позволило значительно усилить практическую подготовку студентов и ординаторов, а также обеспечить высококвалифицированной консультативной помощью тысячи детей, нуждающихся в специализированном лечении.

Особого уважения заслуживает многолетняя административная и организационная работа Лидии Ивановны. На протяжении разных лет она успешно совмещала научно-педагогическую деятельность с ответственнейшими руководящими должностями в университете: была заместителем декана педиатрического факультета, деканом Московского факультета, деканом педиатрического факультета, а с 2024 года возглавила Институт материнства и детства. Во всех этих ролях Лидия Ивановна проявила редкое умение видеть перспективу, принимать системные решения и формировать профессиональную среду, в которой растут кадры для практического здравоохранения.

Научная деятельность профессора Ильенко отличается фундаментальностью и высокой практической значимостью. Ее кандидатская диссертация, посвященная анемическому синдрому у матери, плода и новорожденного при резус-сенсibilизации, стала важным этапом в изучении перинатальной патологии. Докторская диссертация, защищенная по специальностям «Акушерство

и гинекология» и «Педиатрия» и посвященная нарушениям адаптации в системе «мать – новорожденный», открыла новые возможности для понимания взаимосвязи состояния здоровья матери и ребенка и разработки эффективных подходов к профилактике и лечению перинатальных нарушений.

Лидия Ивановна – автор более 450 научных работ, монографий, учебных и методических пособий, руководств для врачей, электронных образовательных материалов. Ее публикации неизменно отличают актуальность, научная добросовестность и ориентация на практический результат. Шесть авторских свидетельств на изобретения свидетельствуют о ее способности находить оригинальные решения сложных клинических и организационных задач. Под руководством Лидии Ивановны защищены 8 докторских и более 30 кандидатских диссертаций. Это не только внушительный научный результат, но и свидетельство создания сильной научной школы, представители которой сегодня успешно работают в различных учреждениях здравоохранения и продолжают традиции своего учителя.

Весом вклад Лидии Ивановны и в развитие отечественной учебной литературы. Под ее руководством были подготовлены фундаментальные издания, ставшие значимыми для практического здравоохранения и медицинского образования, в том числе первый в России двухтомный учебник «Госпитальная педиатрия», руководство «Паллиативная медицина у взрослых и детей», ряд проблемно-ориентированных пособий и руководств для врачей. За эту большую работу авторский коллектив, возглавляемый профессором Ильенко, был удостоен первой премии Н.И. Пирогова.

Особое место в профессиональной биографии Лидии Ивановны занимает ее вклад в развитие московского здравоохранения. Как высококвалифицированный перинатолог и неонатолог, она оказала существенное влияние на совершенствование системы охраны материнства и детства в столице. Под ее руководством была внедрена масштабная программа поддержки и продвижения грудного вскармливания, а созданный и на протяжении 29 лет возглавляемый ею благотворительный фонд «Живительная капля» стал важной общественной и просветительской силой в сфере формирования культуры здорового материнства. Эта деятельность получила заслуженное общественное признание, в том числе золотой знак качества «Российская марка» и премию Правительства Москвы.

Лидия Ивановна стояла у истоков организации отделений совместного пребывания матери и ребенка в учреждениях родовспоможения Москвы и других регионов стра-

ны. Внедрение этой модели имело принципиальное значение для повышения частоты и продолжительности естественного вскармливания, уменьшения потребности в искусственных смесях и снижения заболеваемости детей раннего возраста. В разные годы под ее руководством в практическое здравоохранение столицы внедрялись и другие значимые инициативы – консультативные программы для сложных педиатрических пациентов, меры по совершенствованию помощи недоношенным детям, протоколы лечения критических состояний новорожденных, организационные решения, позволившие повысить качество медицинской помощи наиболее уязвимым категориям пациентов.

Подлинным продолжением ее научного и клинического лидерства стало развитие новых направлений педиатрии и неонатологии: реабилитации в педиатрии, изучения адаптации и развития детей первого года жизни, вопросов антибиотикорезистентности, внедрения персонализированных подходов к лечению. С 2018 года Лидия Ивановна является организатором ежегодной специализированной конференции «Лекарство и дети», объединившей профессиональное сообщество вокруг важнейших вопросов лекарственного обеспечения новорожденных и детей раннего возраста.

Неоценим вклад профессора Ильенко и в медицинское образование. Лидия Ивановна по праву считается одним из создателей современной концепции педиатрического обучения в России. Разработанные при ее участии инновационные учебные планы по специальностям «Педиатрия» и «Лечебное дело» стали образцом современного подхода к подготовке врача, сочетающего фундаментальность знаний и прочную клиническую основу. За десятилетия педагогической деятельности она подготовила несколько поколений врачей, многие из которых сегодня являются руководителями медицинских учреждений, преподавателями, известными клиницистами и учеными.

Ее лекции и научные доклады неизменно вызывают глубокий профессиональный интерес. Их отличают содержательность, ясность, доказательность и особое мастерство изложения, благодаря которому даже самые сложные вопросы становятся понятными аудитории. Для многих учеников и коллег Лидия Ивановна стала не только учителем, но и нравственным ориентиром – человеком высокой внутренней культуры, безупречной профессиональной честности, требовательности к себе и подлинной доброжелательности к людям.

Высокий авторитет Лидии Ивановны подтверждается и ее широкой экспертной деятельностью. На протяжении многих лет она участвует в работе экспертных и ученых советов, входит в состав редколлегий ведущих медицинских журналов, вносит значительный вклад в развитие отечественной научной периодики, совершенствование лекарственного обеспечения и формирование научно-образовательной политики в здравоохранении.

Заслуги Лидии Ивановны Ильенко получили признание на самом высоком уровне. Она удостоена почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации», награждена знаком «Отличник здравоохранения», орденом Пирогова, премией Ассоциации специалистов перинатальной медицины «Персона года», премией имени академика Ю.Е. Вельтищева, неоднократно становилась лауреатом Пироговского конкурса. Эти награды отражают лишь часть того огромного уважения, которым она пользуется в профессиональном сообществе.

Юбилей Лидии Ивановны – это праздник учеников, коллег, пациентов и всех, кому близки идеалы отечественной педиатрии. Это возможность выразить искреннюю признательность человеку, чья жизнь стала примером подвижнического труда, верности профессии и высочайшей ответственности перед детьми, семьями, медициной и страной.

*От всей души желаем Лидии Ивановне крепкого здоровья, душевных сил,
благополучия, вдохновения и новых свершений!*

*Пусть неизменными спутниками ее дальнейшего пути остаются уважение коллег,
любовь учеников, благодарность пациентов и радость от продолжения большого дела,
которому она посвятила свою жизнь!*

И.Г. Воронцова^{1,3}, Д.Н. Резников², Е.Е. Петряйкина^{1,3,4}, д-р мед. наук, профессор,
А.В. Петряйкин², д-р мед. наук

ИЗМЕНЕНИЕ РОСТА У ДЕТЕЙ С АХОНДРОПАЗИЕЙ ПОСЛЕ ОДНОГО ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ ВОСОРИТИДА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: дети, ахондроплазия, аналог натрийуретического пептида С-типа, восоритид, эффективность, безопасность, реальная клиническая практика

Keywords: children, achondroplasia, C-type natriuretic peptide analog, vosoritide, efficacy, safety, real clinical practice

Резюме. Обоснование. В настоящее время для увеличения роста детей с ахондроплазией применяется ростостимулирующая патогенетическая терапия препаратом восоритид. Эффективность и безопасность препарата установлена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Имеются ограниченные данные о результатах применения восоритида в реальной клинической практике. В России такие данные отсутствуют. Цель исследования: изучить эффективность и безопасность восоритида у детей с ахондроплазией в условиях реальной клинической практики в России. Методы. Анализировали результаты первого года терапии детей с ахондроплазией в возрасте от 2 до 14 лет. Антропометрические данные получены на момент очного приема, а также из медицинской документации. У всех детей проведена оценка костного возраста методом рентгенографии кистей. Результаты. Восоритид в дозе 15 мкг/кг массы тела ежедневно подкожно в течение одного года вводили 84 пациентам с ахондроплазией, все с выраженной задержкой роста. Через год терапии восоритидом было отмечено статистически значимое увеличение показателей роста, SDS роста, массы тела, SDS ИМТ, костного возраста, но не ИМТ. Заключение. Терапия восоритидом в течение одного года позволяет добиться улучшения показателей SDS роста, эффект от лечения более выражен у мальчиков.

Summary. Justification. Currently, growth-stimulating pathogenetic therapy with vosoritide is used to increase the growth of children with achondroplasia. The efficacy and safety of the drug were established in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. There are limited data on the results of the use of vosoritide in real clinical practice. There is no such data available in Russia. The purpose of the study: to study the efficacy and safety of vosoritide in children with achondroplasia in real clinical practice in Russia. Methods. The results of the first year of therapy for children with achondroplasia aged 2–14 years were analyzed. Anthropometric data were obtained at the time of the face-to-face appointment, as well as from medical records. Bone age was assessed in all children by radiography of the hands. Results. Vosoritide at a dose of 15 mcg/kg body weight was administered subcutaneously daily for 1 year to 84 patients with achondroplasia, all with marked growth retardation. After a year of vosoritide therapy, there was a statistically significant increase in height, SDS height, body weight, SDS BMI, bone age, but not BMI. Conclusion. Vosoritide therapy for 1 year makes it possible to achieve an improvement in SDS growth rates, the effect of treatment is more pronounced in boys.

Для цитирования: Изменение роста у детей с ахондроплазией после одного года применения восоритида: ретроспективное когортное исследование / И.Г. Воронцова, Д.Н. Резников, Е.Е. Петряйкина, А.В. Петряйкин // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 8–15.

For citation: Growth changes in children with achondroplasia after one year of vosoritide use: a retrospective cohort study / I.G. Vorontsova, D.N. Reznikov, E.E. Petryaikina, A.V. Petryaikin // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 8–15. (In Russ.)

ОБОСНОВАНИЕ

Ахондроплазия (ОМIM #100800; код МКБ-10: Q77.4) – заболевание из группы скелетных дисплазий, характеризуется низкорослостью и укорочением проксимального сегмента конечностей (ризомелия) [1].

Распространенность болезни составляет 1 : 25000–30000 новорожденных, тип наследования аутосомно-доминантный [2]. Причина заболевания – патогенные варианты гена *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3), кодирующего трансмембранный участок рецептора фактора роста фибробластов 3-го типа [3]. Наиболее частыми вариантами

гена (у 98–99% больных) являются с.1138G>A (p.Gly380Arg) и с.1138G>C (p.Gly380Arg), реже (у 0,4–1,3% больных) обнаруживают варианты с.1043C>G (p.Ser348Cys), с.649A>T (p.Ser217Cys), с.375G>T (p.Gly375Cys), с.1031C>G (p.Ser344Cys) и с.833A>G (p.Tyr278Cys) [4].

Первоначально в лечении ахондроплазии использовали гормон роста [5]. И если в начале лечения отмечали увеличение скорости роста, то в последующие 1–2 года темпы роста снижались и как результат по завершении терапии в связи с закрытием зон роста существенной разницы в росте в сравнении с пациентами, не получавшими

¹ Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

гормон, не обнаружено [6]. Причиной низкой эффективности гормона роста является отсутствие у пациентов с ахондроплазией его дефицита [7]. Тем не менее в Японии эту терапию применяют и в настоящее время [8].

В 1994 г. было опубликовано сообщение об обнаружении гена, вызывающего ахондроплазию, расположенного на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3) [9].

Изменение гена *FGFR3* приводит к активации сигнального пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и как следствие нарушению хондрогенеза [10]. Помимо низкорослости, это вызывает ряд осложнений, в том числе жизнеугрожающих: стеноз большого затылочного отверстия с цервико-медуллярной компрессией, нарушением дыхания во сне, обструктивным апноэ сна [11]. Вместе с этим было обнаружено, что ингибирующее действие на сигнальный путь MAPK оказывает натрийуретический пептид типа C, в результате чего происходит нормализация пролиферации и дифференцировки хондроцитов [12, 13]. На этом основании для патогенетической терапии ахондроплазии был разработан аналог натрийуретического пептида типа C – препарат восоритид (*vosoritide*). Связывание препарата с рецептором натрийуретического пептида типа B приводит к активации сигнального каскада с ингибированием пути MAPK/ERK 1/2 (ERK – киназы, регулируемые внеклеточным сигналом) на уровне протоонкогенной серин/треонин-протеинкиназы (RAF-1), стимуляции, как отмечено выше, пролиферации и дифференцировки хондроцитов и положительному влиянию на рост костей [14].

Эффективность и безопасность восоритида была подтверждена (BMN 111-301) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 52-недельном исследовании, которое было проведено в больницах 24 городов в семи странах (Австралии, Германии, Японии, Испании, Турции, США и Великобритании) и в открытом исследовании (BMN 111-205) [15]. Перед стартом терапии в течение не менее 6 мес все пациенты принимали участие в наблюдательном исследовании с целью оценки роста до лечения. В исследование не включали пациентов после операции по удлинению конечностей, выполненной в предшествующие 18 мес, или планировавших такую операцию в ближайшие два года. Восоритид назначали в дозе 15 мкг/кг массы тела ($n = 60$) ежедневно подкожно, пациенты в группе контроля ($n = 61$) получали плацебо. В результате было показано, что в течение первых двух лет терапии препарат увеличивает скорость роста пациентов в среднем на 1,57 см/год в сравнении с темпами роста до начала лечения. У 85% пациентов, получавших восоритид, зафиксированы нежелательные реакции в месте инъекции, у 27% – рвота, у 13% – снижение артериального давления [15].

В настоящее время восоритид не зарегистрирован в России, но разрешен к применению в Европейском союзе и США у детей с ахондроплазией с целью увеличения темпов линейного роста [16, 17]. В этой связи актуальным является описание опыта патогенетической терапии российских пациентов с ахондроплазией, а также анализ эффективности восоритида с учетом возраста и пола пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность восоритида у детей с ахондроплазией в условиях реальной клинической практики в России.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследовании проанализированы данные пациентов с ахондроплазией, госпитализированных в медицинские организации субъектов Российской Федерации (РФ) для терапии восоритидом в период с июня 2022 по декабрь 2023 г.

В связи с тем что восоритид не зарегистрирован на территории РФ, ввоз препарата на территорию страны может быть осуществлен исключительно на основании заключения консилиума врачей федеральных учреждений (так называемый федеральный консилиум) в составе в том числе детского эндокринолога, нейрохирурга, травматолога-ортопеда (Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 № 771 (ред. от 15.10.2014) «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации»). С целью получения заключения федерального консилиума лечащий врач пациента направляет по защищенному каналу Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» пакет документов о состоянии здоровья пациента (выписку из амбулаторной и/или стационарной карты пациента, данные антропометрии, заключение молекулярно-генетического исследования, рентгенографию кистей). Затем сотрудник отдела телемедицинских консультаций и госпитализаций согласовывает со специалистами федерального центра и законным представителем пациента дату проведения видео-конференц-связи (ВКС) (при первичной консультации обязательно присутствие пациента). По результатам ВКС специалисты федерального центра проводят федеральный консилиум, по итогу которого принимается решение о назначении патогенетической терапии. Заключение федерального консилиума направляется в регион по месту требования. После получения заключения уполномоченные сотрудники Министерства здравоохранения субъекта, медицинская организация направляют пакет документов в фонд «Круг добра» (согласно перечню документов, представленных на сайте фонда www.фондкругдобра.рф) для проведения экспертизы ведущими экспертами, специалистами-врачами – детскими эндокринологами, о назначении патогенетической терапии ребенку с орфанным заболеванием. По завершении экспертного совета законному представителю пациента направляют заключение. В случае положительного решения фонд «Круг добра» в рамках региональной заявки персонифицированной потребности закупает и доставляет в регион (по основному месту жительства пациента) лекарственный препарат. Врач-специалист, уполномоченный Министерством здравоохранения субъекта, информирует законного представителя пациента о поступлении лекар-

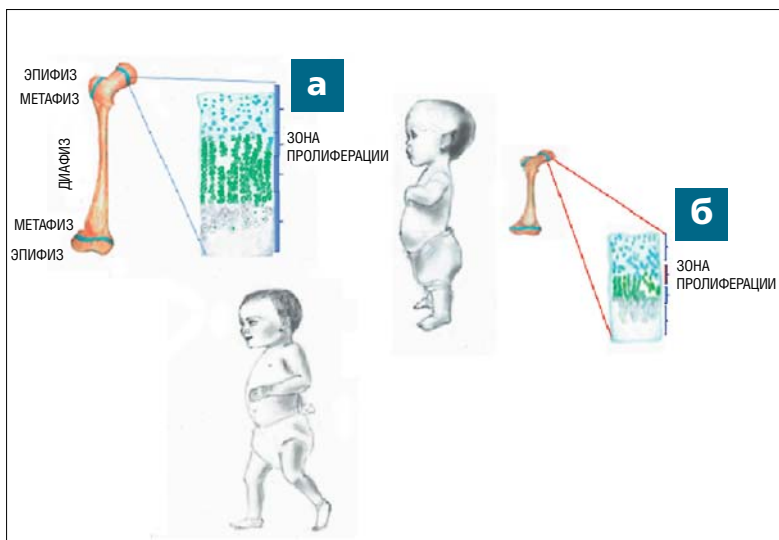


Рис. 1. Патогенез развития заболевания ахондроплазии. Рост кости в длину в норме (а) и при ахондроплазии (б). (Автор рисунка Д.С. Рут)

ственного препарата в медицинскую организацию, приглашает на обследование, инициацию терапии и обучению родителей по введению препарата.

Всего на очном приеме в консультативно-диагностическом центре Российской детской клинической больницы (РДКБ) – филиала Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова (Москва) проконсультировано 26 человек; через систему «врач – врач» или «врач РДКБ – врач медицинской организации региона», реализованную на базе Всероссийского центра медицины катастроф «Защита», – 58 человек.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критерии включения:

- ахондроплазия, подтвержденная молекулярно-генетическим исследованием (наличие патогенного варианта гена *FGFR3*);
- возраст от 2 до 14 лет;
- рентгенологически установленный костный возраст <14 лет у мальчиков и <13 лет у девочек (категории детей с критериями назначения, которым показано патогенетическое лечение лекарственным препаратом Восоритид, представлены на сайте Фонда «Круг добра»).

Критерии невключения:

- противопоказания к проведению терапии аналогом натрийуретического пептида С-типа (согласно инструкции по применению препарата восоритид);
- снятие аппарата внешней фиксации ранее 6 мес после оперативного лечения (удлинение верхних и нижних конечностей);
- отказ родителя пациента или пациента старше 14 лет от лечения;
- наличие заболевания (острого или хронического) или нарушения, включая отклонение лабораторного показателя от референсного интервала или показателей

жизненно важной функции, которые, по мнению лечащего врача, могли оказать негативное влияние на здоровье пациента.

МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

В соответствии с инструкцией по применению восоритида назначали в дозе 15 мкг/кг ежедневно, подкожно. У пациентов после оперативного лечения (удлинение верхних или нижних конечностей) восоритид назначали не ранее чем через 6 мес после снятия аппарата внешней фиксации. Во всех случаях препарат назначали на основании решения федерального консилиума.

ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной показатель исследования

Эффективность терапии оценивали по изменению величины стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) роста после одного года терапии в сравнении с показателем до инициации терапии восоритидом. Данные о росте до инициации терапии получали либо непосредственно во время очного приема ребенка в консультативно-диагностическом центре РДКБ, либо при проведении телемедицинской консультации от лечащего врача пациента.

Выбор периода отслеживания результатов терапии (1 год) выполнен в соответствии с периодом терапии восоритидом в клиническом исследовании [18]. Минимально клинически значимым считали изменения от исходной годовой скорости роста по сравнению со средним значением 0,13 см/год [15,19].

Дополнительные показатели исследования

В качестве дополнительных показателей эффективности терапии оценивали изменение в течение года костного возраста, индекса массы тела (ИМТ) и SDS обоих показателей.

Определение костного возраста до начала лечения выполнено на очном приеме или при телемедицинских консультациях пациентов (законных представителей) по данным рентгенографических снимков кистей рук, выполненных не позднее 6 мес от даты консультации. Костный возраст устанавливали с использованием радиологического атласа методом Tanner – Whitehouse [19] и Greulich and Pyle [20]. Повторное рентгенологическое исследование кистей (для определения костного возраста) проводилось через год. Оценку антропометрических показателей (рост (см), масса тела (кг), ИМТ (кг/м²)) проводили до инициации терапии и через год лечения. Для измерения роста и массы тела использовали сертифицированное медицинское оборудование.

SDS рассчитывали по формуле $(X' - X)/SD$, где X' – значение показателя у пациента, X – среднее значение показателя для данного пола и возраста, SD – стандартное отклонение значений показателя для данного пола и возраста [22]. Величину SDS ИМТ рассчитывали с использованием программы Auxology (Pfizer, США), с учетом пола и возраста.

Таблица 1. Изменение антропометрических показателей и костного возраста у детей с ахондроплазией в возрасте 2–14 лет через один год терапии восоритидом. Приведены медианные значения, 25 и 75 перцентиль, изменения оценены по критерию Уилкоксона

Показатели	Исходно	Через 1 год	Изменение, абс.	Изменение, %	p
Рост, см	94,5 [81,4; 110,1]	100,2	5,7	6	<0,001
SDS роста	-4,17 [-4,84; -3,46] [87,0; 115,9]	-4,04 [-4,62; -3,37]	0,13	3,1	0,006
Масса тела, кг	17,5 [13,4; 26,1]	20,0 [14,6; 27,9]	2,5	14,3	<0,001
ИМТ, кг/м ²	19,9 [18,3; 21,7]	19,4 [18,5; 21,9]	-0,48	2,4	0,886
SDS ИМТ	2,01 [1,40; 2,72]	1,75 [1,17; 2,45]	0,27	13,2	0,006
Костный возраст, годы	5,5 [2,5; 8,1]	7,0 [3,8; 10,0]	1,40	26,1	<0,001

Безопасность восоритида оценивали в соответствии с перечисленными в инструкции по применению препарата нежелательными реакциями. В частности, учитывали случаи реакций в месте инъекции, случаи рвоты и снижение артериального давления.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Результаты исследования (изменение SDS роста и SDS ИМТ, а также изменение костного возраста) анализировали с учетом пола и возраста пациентов (возрастные группы 2–4 года, 5–9 и 10–14 лет). Возрастные группы определены в соответствии с ранее опубликованными клиническими исследованиями (BMN 111-205; BMN 111-206), а также с учетом показаний к применению лекарственного препарата восоритид (раздел 4.1 инструкции) лечение ахондроплазии у пациентов в возрасте 2 лет и старше [17, 23].

Статистические процедуры

- **Принципы расчета размера выборки**

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

- **Статистические методы**

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ STATISTICA, версия 12.5.192.7 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показате-

лей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили) и диапазона значений (min – max). Изменение количественных показателей в период исследования оценивали с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 11 от 28.02.2023). При амбулаторном приеме или во время стационарного лечения от законного представителя пациента получали письменное информированное добровольное согласие на использование, в том числе повторное, и распространение материалов и данных, результатов обследования и лечения, в том числе с научной целью.

РЕЗУЛЬТАТЫ¹

Участники исследования

В период с июня по декабрь 2022 г. терапия восоритидом была назначена 118 пациентам с диагнозом «ахондроплазия», из них в исследование были включены данные 84 (71,2%) пациентов (56% мальчики), медиана возраста 2–14 лет [2,4; 14,0]. 34 пациента не были включены в исследование в связи более поздней инициацией патогенетической терапии или отсро-

Таблица 2. Изменение роста, SDS роста, SDS индекса массы тела и костного возраста у пациентов при лечении восоритидом в течение одного года (медианные значения)

Возрастные группы	Разница роста (см)	SDS роста (старт)	Разница SDS роста	Разница SDS ИМТ	Разница костного возраста
Мальчики (n = 47)					
2–4 года (n = 15)	6,00	-4,54	0,21	-0,48	0,95
5–9 лет (n = 19)	4,50	-4,31	0,10	-0,13	1,40
10–14 лет (n = 13)	5,10	-3,43	0,14	-0,35	1,80
Девочки (n = 37)					
2–4 года (n = 12)	5,75	-4,44	0,00	0,03	0,75
5–9 лет (n = 24)	4,05	-4,18	0,13	-0,17	1,90
10–14 лет (n = 1)	0	-4,38	-0,22	-1,59	3

¹Предварительные результаты исследования опубликованы в составе материалов XXIII конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии», 12–13 ноября 2024 г. См. сборник тезисов, раздел «Ахондроплазия. Клиника. Диагностика. Лечение», с. 28–29.

Таблица 3. Мальчики (все возраста от 2 до 14 лет) разница основных показателей на фоне терапии восоритидом за период с 2022 до 2023 г.

Показатели (на фоне терапии продолжительностью один год)	Мальчики в возрасте от 2 до 14 лет (n = 47) Me [Q1-Q3]	p
Разница SDS роста	0,14 [0,10; 0,21]	p < 0,001
Разница SDS ИМТ	0,35 [0,13; 0,48]	p < 0,001
Разница КВ (костный возраст)	1,40 [0,95; 1,80]	p < 0,001

ченного лечения по медицинским показаниям.

У 118 пациентов в 94 (80%) случаях молекулярно-генетическое исследование с целью подтверждения диагноза было проведено в лаборатории Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва), 24 случаев исследование проводились в лабораториях по местам жительства пациентов.

Из 84 пациентов у 83 (99%) больных обнаружен вариант гена *FGFR3* с.1138G>A (p.Gly380Arg), у одного больного – с.1138G>C (p.Gly380Arg).

Динамика антропометрических показателей и костного возраста в результате терапии

Исходные антропометрические измерения были проведены в среднем в течение одной недели (разброс до 3 суток;

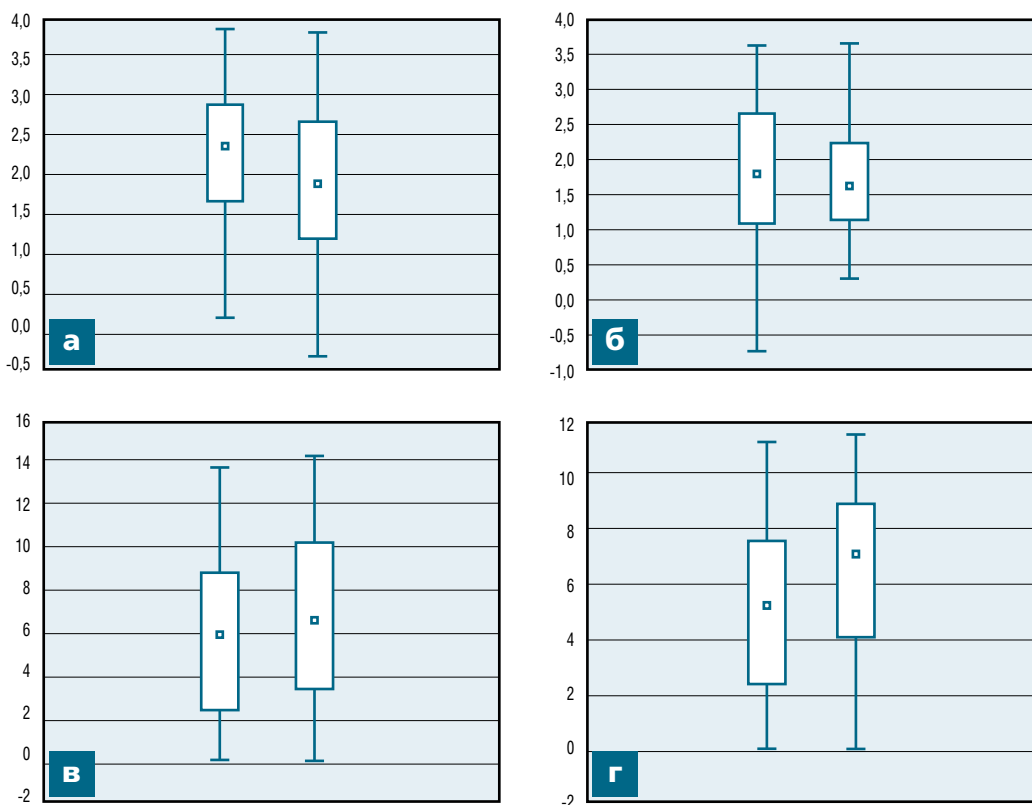


Рис. 2. Представлена динамика SDS ИМТ и КВ на фоне терапии восоритидом продолжительностью один год

Таблица 4. Девочки (все возраста от 2 до 14 лет) разница основных показателей на фоне терапии восоритидом за период с 2022 до 2023 г.

Показатели (на фоне терапии продолжительностью один год)	Девочки в возрасте от 2 до 14 лет (n = 37) Me [Q1-Q3]	p
Разница SDS роста	0,00 [0,13; -0,22]	p = 0,086
Разница SDS ИМТ	-0,17 [0,03; -1,59]	p = 0,152
Разница КВ (костный возраст)	0,75 [1,90; 3,0]	p < 0,001

стандартное отклонение – 1 сутки) перед инициацией терапии восоритидом. Контрольное антропометрическое исследование для оценки эффективности препарата было проведено через 1 год от начала лечения (в пределах 14 суток, среднее значение 370 суток, стандартное отклонение – 9 суток). Все пациенты на старте терапии восоритидом имели выраженную задержку роста (SDS < -2,0), SDS роста в среднем составила -4,17 [-4,84; -3,46] В результате терапии восоритидом было отмечено статистически значимое увеличение показателей роста, SDS роста, массы тела, SDS ИМТ, костного возраста, но не ИМТ (табл. 1).

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

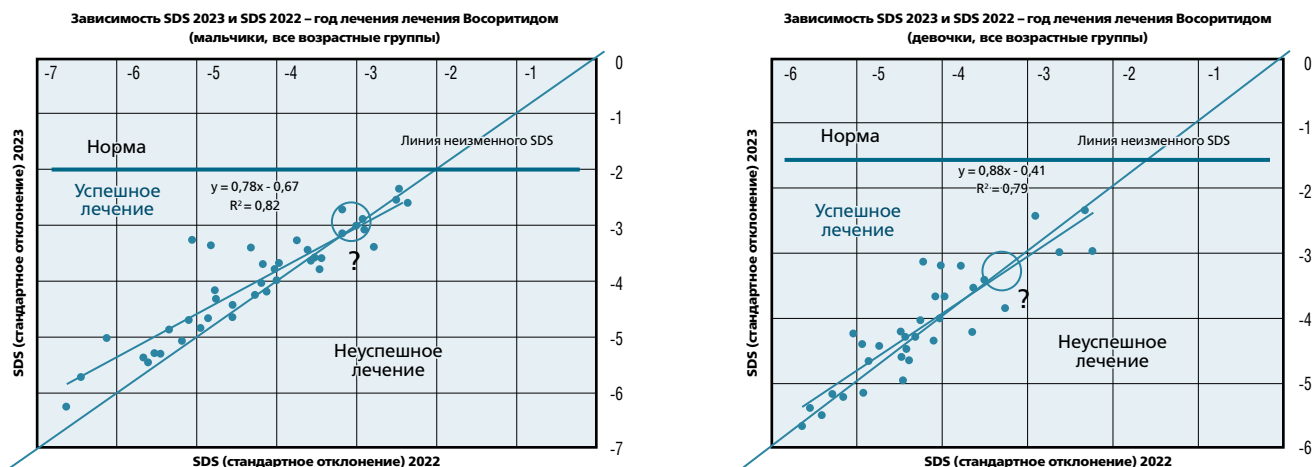
Все пациенты имели выраженную задержку роста, составившую при старте терапии восоритидом в среднем SDS роста -4,09 у мальчиков, SDS роста -4,31 у девочек.

Примечание: За первый год терапии у мальчиков во всех возрастных сравнимых группах отмечается достоверное (p < 0,05) увеличение как абсолютных показателей роста не менее 4 см, так и SDS роста (табл. 2).

В возрастной группе от 2 до 4 лет разница SDS роста 0,21, тогда как в возрастной группе от 5 до 9 лет min SDS роста 0,10. В группе мальчиков во всех возрастных категориях в среднем отмечается уменьшение SDS ИМТ 0,32, тогда как у девочек в возрастной группе от 2 до 4 лет отмечается недостаточное увеличение и составляет 0,03.

При анализе данных костного возраста (КВ) min разница динамики КВ от-

Зависимость SDS роста на фоне лечения одного года Восоритидом (2022-2023) SDS 2023 vs SDS 2022



1. У мальчиков более выражен эффект лечения
2. Эффект лечения более выражен при более низких стартовых SD
3. Возможно существует точка «стартового SDS» – около (-3)

Рис. 3. Сравнение значений SDS роста 2022–2023 гг. с первоначальными показателями

мечается в группе девочек в возрастной категории от 2 до 4 лет, тогда как тах выявлена также в группе девочек возрастной категории от 5 до 9 лет. В группе мальчиков динамика КВ при лечении отмечается в возрастной категории от 2 до 4 лет и составляет 0,95, тогда как тах выявлена в группе от 10 до 14 лет и составляет 1,80.

Некоторое ускорение костного возраста при лечении восоритидом потенциально может влиять на ростовой прогноз, что требует дальнейшего наблюдения.

Примечание: Динамика SDS индекса массы тела (SDS ИМТ): а – мальчики, все возраста $p = 0,0008$; б – девочки, все возраста $p = 0,152$. Динамика костного возраста (КВ): в – мальчики, все возраста $p = 0,0003$; г – девочки, все возраста $p = 0,0000$ – на фоне лечения одного года восоритидом (2022–2023).

Отмеченное снижение SDS ИМТ для мальчиков достоверны ($p = 0,0008$), тогда как у девочек значения недостоверны ($p = 0,152$).

При анализе костного возраста в обеих группах, как у мальчиков ($p = 0,0003$), так и у девочек ($p = 0,0000$), во всех возрастных диапазонах различия достоверны.

Примечание: В ходе дальнейшего анализа мы сравнили значения SDS роста через год терапии с первоначальными показателями. Линия неизменного SDS роста проходит по биссектрисе, что соответствует неизменному SDS роста. Значение выше биссектрисы соответствует улучшению (уменьшению разницы SDS), и соответственно значения ниже биссектрисы линии SDS неизменного SDS роста соответствует ухудшению показателей (увеличению SDS).

Через год после инициации патогенетической терапии лекарственным препаратом восоритид в среднем прибавка в росте у мальчиков составила 5,2 см (разница SDS роста 0,14) у девочек 3,2 см (разница SDS роста 0,00) таблицы 3, 4.

Безопасность восоритида

Местная реакция в местах инъекций препарата в виде легкой гиперемии отмечена у 4 (4,8%) больных. Реакции во всех случаях купировались самостоятельно в течение 30 мин. Рвота после инъекций препарата не отмечалась, случаи клинически значимого снижения артериального давления не зафиксированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата

В ходе наблюдения в течение одного года за пациентами с ахондроплазией, получающих патогенетическую терапию лекарственным препаратом восоритид, были получены следующие результаты: отмечаются статистически значимые изменения увеличение роста на 5,7 см, SDS роста: 0,13, КВ 1,4; масса тела на 2,5 кг, SDS ИМТ: -0,27, при этом показатели ИМТ статистически недостоверны. Для более детального изучения влияния ростостимулирующей терапии группа пациентов была разделена по полу и возрасту. С учетом различного гормонального статуса и патогенетических механизмов роста получены следующие результаты: отмечается положительная динамика показателей SDS роста, в среднем SDS роста 0,17 у мальчиков в группе всех возрастов. SDS ИМТ показывает, что у мальчиков всех возрастных диапазонов значения достоверны, отмечается уменьшение в среднем SDS ИМТ 0,32, тогда как у девочек отмечается незначимое увеличение в возрастной группе от 2 до 4 лет SDS ИМТ 0,03, значения недостоверны. При анализе костного возраста в обеих группах, как у мальчиков, так и у девочек, отмечено повышение КВ в среднем на 1,25, во всех возрастных диапазонах различия достоверны, существенной разницы не отмечено, однако есть тенденция к ускорению костного возраста у пациентов старшего возраста в обеих группах, что требует дальнейшего наблюдения [24]. Результаты исследования не противоречат основным ре-

зультатам зарубежных клинических исследований (BMN 111-301; BMN 111-205) [15,16].

Анализ динамики SDS роста в течение года подтверждает предположение о наличии «точки эффективного лечения»: SDS роста при старте терапии -3 и ниже. При оценке костного возраста, в отличие от зарубежных результатов в основных клинических исследованиях, где отмечалось отсутствие прогрессирования костного возраста [16], в нашем исследовании прослеживается тенденция к ускорению костного возраста у пациентов старшего возраста в обеих группах, что требует дальнейшего наблюдения. Учитывая, что при данном заболевании имеют место низкие темпы роста, отсутствие в период пубертата скачка в росте, что в дальнейшем не позволяет самостоятельно, без медицинских вмешательств достичь социально приемлемого роста, представляется целесообразным более раннее назначение патогенетической терапии восоритидом для улучшения ростовых показателей у детей с ахондроплазией.

Недостовверное увеличение ИМТ при достоверном увеличении SDS роста является дополнительным благоприятным прогностическим показателем с учетом риска развития ожирения у пациентов с ахондроплазией.

С учетом мировых тенденций возможно в будущем рассмотрение вопроса о введении данного заболевания в скрининг новорожденных (проведение молекулярно-генетического исследования, при рождении ребенка с характерными признаками для данного заболевания), что даст дополнительные возможности назначения патогенетической терапии с раннего возраста жизни ребенка с дальнейшим наилучшим клиническим результатом и отсрочит хирургическое удлинение у профильных пациентов на время после закрытия зон роста по костному возрасту, когда ростостимулирующая терапия уже не эффективна.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничения исследования связаны с выборкой пациентов, набранных по запросу медицинских организаций региона или родителей/законных представителей на проведение консилиумов в РДКБ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем наблюдательном исследовании количество пациентов составило 84 человека, из них 37 девочек и 47 мальчиков. Пациенты были распределены на три возрастные группы: $\geq 2-4$ лет, $\geq 5-9$ лет, $\geq 10-14$ лет. Все пациенты имели диагноз «ахондроплазия», подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием.

За первый год патогенетической терапии, аналогично зарубежным исследованиям, отмечается положительная динамика годовой скорости роста как у мальчиков, так и у девочек. У мальчиков во всех возрастных сравниваемых группах отмечается увеличение как абсолютных показателей роста в среднем 5,2 см, так и SDS роста 0,29 ($p = 0,0003$).

Эффективность и безопасность лекарственного препарата восоритид была получена в ходе зарубежного 2-летнего клинического исследования [25].

Сравнение полученных нами данных с результатами мировых научных данных:

Восоритид – это рекомбинантный пептид, состоящий из 39 аминокислот, который включает 37 С-концевых аминокислотной последовательности человеческого натрийуретического пептида типа С (CNP), имеет две дополнительные аминокислоты (Pro-Gly), добавленные к N-концу, что способствует продлению его периода полувыведения. CNP – аналог рекомбинантного натрийуретического пептида человека С-типа, использует путь CNP для противодействия чрезмерно активной передачи сигналов ФРФ3 (FGFR3) и обеспечения более нормального роста эндохондральной кости [26].

Во второй фазе клинического исследования была проведена эскалация восоритида с четырьмя дозами в диапазоне от 2,5 мкг/кг до 30 мкг/кг. При анализе данных между группами, получающими дозы 15 и 30 мкг/кг, значимой разницы не было отмечено – все пациенты, получающие восоритид в дозе 15 мкг/кг, достигли среднего увеличения стандартного отклонения роста 1,03 [27]. В третьей фазе двойного плацебо-контролируемого исследования, в котором принял участие 121 пациент с диагнозом «ахондроплазия», получающий терапию восоритидом, пациенты были разделены на две группы: получающие восоритид – 60 человек (31 мальчик и 29 девочек), и группа-плацебо в количестве 61 человека (33 мальчика и 28 девочек). Все пациенты были распределены по трем возрастным группам: $\geq 5-8$ лет, $\geq 8-11$ лет, $\geq 11-15$ лет. На 52-й неделе исследования среднее изменение в годовой скорости роста по сравнению с исходным уровнем, в группе восоритида составило 1,71 см/год, тогда как в группе плацебо – 0,13 см/год. Скорректированная средняя разница годовой скорости роста между пациентами, получавшими восоритид и плацебо, составила 1,57 см/год в пользу восоритида ($p < 0,0001$). Соотношение верхнего и нижнего сегмента по сравнению с исходным уровнем между восоритидом и плацебо составило -0,01 ($p = 0,51$) [17, 28].

За первый год патогенетической терапии аналогично с зарубежными исследованиями отмечается положительная динамика годовой скорости роста как у мальчиков, так и у девочек. У мальчиков во всех возрастных сравниваемых группах отмечается увеличение как абсолютных показателей роста в среднем 5,2 см, так и SDS роста 0,29 ($p = 0,0003$).

Из побочных эффектов нашего исследования при введении препарата отмечалась местная реакция в местах инъекций в виде легкой, допустимой в соответствии с инструкцией гиперемией, самостоятельно купировалась в течение 30 минут, клинически значимого снижения артериального давления не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении патогенетической терапии восоритидом отмечена положительная динамика как SDS роста, так SDS ИМТ, без значимых побочных эффектов во время терапии. Выполненное исследование не выявило побочных

эффектов в терапии, лечение безопасно, а полученные результаты демонстрируют необходимость дальнейшего наблюдения и анализа полученных результатов ростостимулирующей терапии. ■

Источник финансирования. Обеспечение препаратом восторитид осуществлено из денежных средств Фонда «Круг добра».

Раскрытие интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Российский межпрофильный консенсус по ведению пациентов сахароплазией (утвержден советом экспертов в январе 2023 г.) / А.И. Асманов, Н.Д. Вашакмадзе, В.А. Виленский [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023. № 102 (3). С. 151–157. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-151-157.
2. Pauli R.M. Achondroplasia: a Comprehensive Clinical Review // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 1. DOI: 10.1186/s13023-018-0972-6.
3. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia / F. Rousseau [et al.] // Nature. 1994. Vol. 371, No. 6494. P. 252–254.
4. Review of published 467 achondroplasia patients: clinical and mutational spectrum / X.Z. Zhang [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2024. Vol. 19, No. 1. P. 29.
5. Fafilek B., Bosakova M., Krejci P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments // Osteoarthritis and Cartilage. 2022. Vol. 30, No. 4. P. 535–544.
6. Burden and treatment of achondroplasia: a systematic literature review / M.C. Murton [et al.] // Advances in Therapy. 2023. Vol. 40, No. 9. P. 3639–3680.
7. Growth and growth hormone therapy in children with achondroplasia: A two-year experience / L. Stamoyannou [et al.] // American Journal of Medical Genetics. 1997. Vol. 72, No. 1. P. 71–76.
8. Yorifuji T., Higuchi S., Kawakita R. Growth Hormone Treatment for Achondroplasia // Pediatric Endocrinology Reviews: PER. 2018. Vol. 16, No. Suppl 1. P. 123–128.
9. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. / M. Velinov, S.A. Slaugenhaupt, I. Stoilov [et al.] // Nature Genetics. 1994. Vol. 6, No. 3. P. 314–317. DOI: 10.1038/ng0394-31.
10. Foldynova-Trantirkova S., Wilcox W.R., Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias // Human Mutation. 2012. Vol. 33, No. 1. P. 29–41.
11. Cervico-medullary compression in children with achondroplasia: diagnosis and treatment / D.A. Reshchikov, V.V. Palm, I.G. Vasiliev, I.V. Rasskazchikova // Head and neck. Russian Journal. 2021. Vol. 9, No. 1. P. 45–53 (in Russ.). DOI: 10.25792/HN.2021.9.1.45–53.
12. Moyes A.J., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide: a multifaceted paracrine regulator in the heart and vasculature // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20, No. 9. P. 2281.
13. Kang E. Molecular mechanisms of long bone growth and chondrocyte regulation: A narrative review // Precision and Future Medicine. 2023. Vol. 7, No. 3. P. 123–130.
14. Along-acting C-natriuretic peptide for achondroplasia / E.L. Schneider [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2022. Vol. 119, No. 30. P. e2201067119.
15. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial / R. Savarirayan [et al.] // The Lancet. 2020. Vol. 396, No. 10252. P. 684–692.
16. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study / R. Savarirayan [et al.] // Genetics in Medicine. 2021. Vol. 23, No. 12. P. 2443–2447.
17. BioMarin International Limited. Voxzogo: краткое описание характеристик продукта в ЕС 2021. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2021/20210826152503/anx_152503_en.pdf. Дата публикации: 20.09.2021.
18. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia / R. Savarirayan [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. 2022. Vol. 18, No. 3. P. 173–189.
19. Hoover-Fong J., McGready J., Schulze K., Alade A.Y., Scott C.I. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data // Am J Med Genet A. 2017 May; 173(5):1226–1230. doi: 10.1002/ajmg.a.38150. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28374958.
20. Tanner J.M. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height // TW 2 Method. 1983. P. 50–106.
21. Greulich W.W., Pyle S.I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist // The American Journal of the Medical Sciences. 1959. Vol. 238, No. 3. P. 393.
22. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. Москва: Практика, 2014.
23. Savarirayan R., et al. Growth parameters in children with achondroplasia: a 7-year, prospective, multinational, observational study // Genetics in Medicine. 2022. Vol. 24, No. 12. P. 2444–2452.
24. Reznikov D.N., et al. Determining Bone Age from Hand X-rays: From Classical Methods to Artificial Intelligence // Digital Diagnostics. 2025.
25. Thrailkill K.M., Kalaitzoglou E., Fowlkes J.L. Emerging therapies for the treatment of rare pediatric bone disorders // Frontiers in Pediatrics. 2022. Vol. 10. P. 1012816.
26. Legeai-Mallet L., Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia // Bone. 2020. Vol. 141. P. 115579.
27. Semler O., et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia: early experience and practical considerations for clinical practice // Advances in Therapy. 2024. Vol. 41, No. 1. P. 198–214.
28. Taylor-Miller T., Savarirayan R. Progress in managing children with achondroplasia // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2024. Vol. 19, No. 6. P. 479–486.
29. Horton W.A., Hall J.G., Hecht J.T. Achondroplasia // Lancet. 2007 Jul 14. Vol. 370, No. 9582. P. 162–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3.

А.М. Магомедова¹, Г.А. Полев^{1,4}, канд. мед. наук, И.В. Зябкин^{1,2,3}, д-р мед. наук, А.И. Асманов⁵, канд. мед. наук

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ХОЛЕСТЕАТОМЫ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, ХГСО, эндоскопическая отохирургия, холестеатома, детский возраст
Keywords: chronic suppurative otitis media, endoscopic ear surgery, cholesteatoma, childhood

Резюме. В данном обзоре литературы отражены история применения и актуальные тренды изолированно эндоскопических вмешательств для удаления холестеатомы у детей. С конца 1990-х гг. и по сегодняшний день использование эндоскопа в отохирургии остается дискуссионным. Однако накопленный за три десятилетия мировой опыт и результаты катамнеза подтверждают гипотезу об эффективности применения эндоскопов для saniрующих вмешательств на среднем ухе.

Summary. This literature review presents the historical development and current trends in the use of exclusively endoscopic techniques for cholesteatoma removal in children. Since their introduction in the late 1990s, the application of endoscopes in otologic surgery has remained a subject of debate. Nevertheless, three decades of accumulated global experience, along with long-term follow-up data, provide substantial evidence supporting the effectiveness of endoscopic approaches in cholesteatoma surgery.

Для цитирования: Эндоскопическая хирургия холестеатомы у детей: обзор литературы / А.М. Магомедова, Г.А. Полев, И.В. Зябкин, А.И. Асманов // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 16–18.

For citation: Endoscopic surgery of cholesteatoma in children: a review of the literature / A.M. Magomedova, G.A. Polev, I.V. Zybkin, A.I. Asmanov // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 16–18. (In Russ.)

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) у детей продолжает оставаться распространенной проблемой, несмотря на технический прогресс и накопленный мировой опыт профилактики, диагностики и лечения. Агрессивный характер роста холестеатомы в детском возрасте способствует рецидивам и препятствует успешным одномоментным операциям. Дети с ХГСО в большинстве случаев переносят несколько повторных хирургических вмешательств [1–3].

Помимо влияния непосредственно на слуховую функцию, повторные операции влекут за собой ряд негативных факторов: повторные госпитализации в стационар, необходимость в эндотрахеальной комбинированной анестезии, необходимость в системной антибактериальной терапии, а также множество таких послеоперационных манипуляций, как смена давящих повязок, удаление швов, удаление гемостатических тампонов из слухового прохода (что в некоторых случаях требует дополнительной анестезии), необходимость активного послеоперационного наблюдения в виде контрольных осмотров и лучевых исследований, послеоперационные ограничения повседневного образа жизни, – все эти явления сопровождают каждое хирургическое вмешательство, направленное на лечение ХГСО и улучшение слуха [4–7].

В связи с этим остается крайне актуальной перспектива удаления холестеатомы с наименьшей травматичностью, чтобы сохранить цепь слуховых косточек интактной и проконтролировать отсутствие тканей холестеатомы во всех отделах барабанной полости, тем самым снизив риски повторного вмешательства.

Эндоскопическая оптика в отохирургии применяется уже несколько десятилетий. Первые упоминания об использовании эндоскопов для отохирургии появились в 1990 г. благодаря публикациям Thomassin и соавт., Tarabichi и соавт., а также Pore и соавт. [8–10].

С помощью эндоскопа в настоящее время оториноларингологи выполняют миринготомию и шунтирование барабанной полости, проводят диагностическую отоскопию, эндоскопические и эндоскопически-ассистированные операции на среднем ухе. Эндоскопический подход обладает рядом преимуществ: в первую очередь, хорошим обзором. Также одним из ключевых преимуществ использования эндоскопа является возможность «заглянуть за угол» – осмотреть с помощью угловой линзы эндоскопа области среднего уха, недоступные для визуализации при использовании микроскопа или оптики с углом зрения 0°, что позволяет обнаружить резидуальные фрагменты холестеатомы. Также угловая оптика по-

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков федерального медико-биологического агентства России», г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

⁴ АО «Ильинская больница», Московская обл.

⁵ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

зволяет полноценно осмотреть структуры среднего уха без дополнительной резекции костной ткани. К оптическим особенностям эндоскопов также относится широкоугольный обзор, что позволяет ввести в поле зрения больше структур при осмотре одной области [11–13].

Эндоскопическая ассистенция и использование эндоскопа при проведении ревизионных вмешательств значительно повлияло на концепцию ревизионных или так называемых *second-look* операций. Первые упоминания о возможностях эндоскопической ревизии принадлежат Kevin X. McKenna, описавшему в 1993 г. метод «эндоскопической мастоидоскопии» [14].

Также многочисленные исследования подтверждают роль эндоскопа в качестве дополнительного метода визуализации структур среднего уха в снижение частоты рецидивов холестеатомы. Так, J. Thomassin и его коллеги предположили, что внедрение интраоперационной эндоскопии может привести к существенному снижению распространенности остаточных холестеатом – с 47% до 6% [15].

T. Youssef и Badr-el-Dine M. также отметили, что использование эндоскопа интраоперационно позволяет уменьшить необходимость в ревизионных вмешательствах и способствует сокращению времени операции [16, 12].

В контексте хирургии ХГСО использование эндоскопа рассматривается как вспомогательный этап, но также может применяться и как самостоятельная методика операции. Множество исследований свидетельствуют об успешном изолированном эндоскопическом подходе к удалению холестеатомы барабанной полости [17–20].

E. Glikson и соавт., оценив отдаленные результаты эндоскопического удаления холестеатомы у 30 детей, сообщают, что эндоскопический подход так же эффективен для лечения ХГСО без вовлечения сосцевидного отростка, как и классическая тимпано-мастоидотомия с сохранением задней стенки слухового прохода с использованием микроскопа. Авторы также отметили, что у исследуемой группы пациентов холестеатома локализовалась преимущественно в переднем эпитимпанальном пространстве, тимпанальном синусе и в задних отделах мезотимпанума [21].

S. Ghadersohi и соавт. продемонстрировали успешный опыт полностью эндоскопического удаления холестеатомы у 34 пациентов (65 операций), от 1,2 до 17,8 года [22].

Lihua Wu и соавт. описывают опыт удаления холестеатомы аттика и сравнительный анализ эффективности эндо- и микроскопического вмешательства у 190 пациентов: длительность операции и болевые ощущения в послеоперационном периоде были ниже у пациентов, которым операции выполнялись эндоскопически [23]. T. Kobayashi и соавт. описали успешный опыт эндоскопического удаления врожденной холестеатомы у 20 детей: ревизионное вмешательство потребовалось только одному пациенту. Стоит отметить, что авторы сообщают о более длительной протяженности операции при эндоскопическом подходе по сравнению с микроскопическим, связывая это с трудностями обучения хирурга новым мануальным навыкам [24].

В метаанализе S. Han и соавт. проанализированы 29 исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности изолированного эндоскопического и микроскопического удаления холестеатомы у детей: согласно опубликованным данным, рецидив или наличие резидуальной холестеатомы значительно реже встречается в эндоскопических группах, чем в микроскопических, однако частота развития несостоятельности аллотрансплантата статистически одинакова в обеих группах [25].

В исследованиях A. Matteo, D. Marchioni, L. Presutti описан опыт удаления холестеатомы с помощью изолированного эндоскопического подхода у 120 и 144 пациентов с холестеатомой барабанной полости. D. Marchioni и соавт. также описывают опыт эндоскопического лечения ХГСО у 54 детей от 4 до 16 лет. Холестеатома, по данным публикации, локализовалась в про-, мезо-, эпи- и гипотимпануме, пациенты с холестеатомой сосцевидного отростка не были включены в исследование, поскольку при инвазии холестеатомы в мастоидальную область предпочтителен ретроаурикулярный доступ [26].

Еще одним существенным преимуществом трансканального эндоскопического подхода является возможность сохранить цепь слуховых косточек интактной – даже при распространенном процессе поражения – холестеатомой. При отсутствии кариозно-деструктивных изменений и признаков лизиса слуховые косточки могут быть сохранены. Так, D. Marchioni и соавт. продемонстрировали успешные результаты удаления холестеатомы с сохранением слуховых косточек, используя полностью эндоскопический подход. Примечательно, что вмешательства проводились у пациентов с холестеатомой эптитимпанума. По мнению авторов, использование эндоскопа в некоторых случаях позволило им сохранить слуховые косточки, в то время как при использовании микроскопа это было бы неосуществимо [27].

Таким образом, актуальность изолированного эндоскопического подхода в удалении холестеатомы у детей растет по мере накопленных данных об успешном применении этой методики. Эндоскопический подход применим как для врожденных, так и для приобретенных холестеатом. Возможность снизить риски ревизионных вмешательств и предотвратить формирование резидуальной холестеатомы является одним из наиболее перспективных преимуществ эндоскопического подхода. При отсутствии лизиса или значительной деструкции слуховых косточек возможно сохранить их интактными, тем самым снизив риски необходимости повторных вмешательств (оссикулопластики). Понятие «слепые зоны» в барабанной полости также нивелируется при использовании эндоскопической оптики: существует возможность удалить холестеатому барабанной полости, локализованную в аттике, про-, мезо- и гипотимпанальной области, визуализировать тимпанальный синус и область слуховой трубы, используя изолированный эндоскопический подход, что позволяет во многом улучшить качество жизни пациента в послеоперационном периоде и повысить прогнозы в отдаленном периоде [28–30].

Литература

1. Castle J.T. Cholesteatoma Pearls: Practical Points and Update // Head and Neck Pathology. 2018. Vol. 12, No. 3. P. 419–429. DOI: 10.1007/s12105-018-0915-5.
2. Is pediatric cholesteatoma more aggressive in children than in adults? A comparative study using the EAONO/JOS classification / A. Fontes Lima [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2020. Vol. 138. Статья 110170. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110170.
3. Recurrence of cholesteatoma – a retrospective study including 1,006 patients for more than 33 years / P.R. Møller [et al.] // International Archives of Otorhinolaryngology. 2020. Vol. 24, No. 1. P. e18–e23. DOI: 10.1055/s-0039-1697989.
4. Трансканальные эндоскопические операции на среднем ухе у детей с хроническим гнойным средним отитом / М.Р. Богомильский [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2021. Т. 86, № 1. С. 25–29. DOI: 10.17116/otorino20218601125.
5. Surgical treatment of cholesteatoma in children / H. Göçmen [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2003. Vol. 67, No. 8. P. 867–872. DOI: 10.1016/S0165-5876(03)00130-7.
6. Updates in Pediatric Cholesteatoma: Minimizing Intervention While Maximizing Outcomes / K. Luu [et al.] // Otolaryngologic Clinics of North America. 2019. Vol. 52, No. 5. P. 813–823.
7. Quality of life after cholesteatoma surgery: comparison between surgical techniques / V. Pontillo [et al.] // Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2022. Vol. 42, No. 3. P. 293–299.
8. Poe D.S., Couch J. Transtympanic endoscopy of the middle ear // The Laryngoscope. 1992. Vol. 102, No. 9. P. 993–996.
9. Tarabichi M. Endoscopic management of limited attic cholesteatoma // The Laryngoscope. 2004. Vol. 114, No. 7. P. 1157–1162.
10. Thomassin J.-M. The History and Development of Endoscopic Ear Surgery (EES) // Journal of Laryngology and Otology. 2016. Vol. 130, Suppl. 3. P. S46–S47. DOI: 10.1017/S002221511600253X.
11. Опыт применения эндоскопической техники в отохирургии у детей / Н.С. Грачев, Г.А. Полев, И.И. Морозов [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85, № 1. С. 88–93.
12. Badr-el-Dine M. Value of ear endoscopy in cholesteatoma surgery // Otology & Neurotology. 2002. Vol. 23, No. 5. P. 631–635.
13. Endoscopic Cholesteatoma Surgery / S. Beckmann [et al.] // Journal of Visualized Experiments. 2022. No. 179.
14. McKennan K.X. Endoscopic transcuteaneous mastoidoscopy for evaluation of residual epitympanic/mastoid cholesteatoma // American Journal of Otology. 1993. Vol. 14, No. 4. P. 369–372.
15. Thomassin J.M., Korchia D., Doris J.M. Endoscopic-guided otosurgery in the prevention of residual cholesteatomas // The Laryngoscope. 1993. Vol. 103, No. 8. P. 939–943.
16. Youssef T.F., Poe D.S. Endoscope-assisted second-stage tympanomastoidectomy // The Laryngoscope. 1997. Vol. 107, No. 10. P. 1341–1344.
17. Surgery for acquired cholesteatoma in children: long-term results and recurrence of cholesteatoma / S.E. Stangerup, D. Drozdiewicz, M. Tos, F. Trabalzini // Journal of Laryngology and Otology. 1998. Vol. 112. P. 742–749. DOI: 10.1017/S0022215100141794.
18. Endoscopic Versus Microscopic Management of Attic Cholesteatoma: A Randomized Controlled Trial / A. Das [et al.] // The Laryngoscope. 2020. Vol. 130, No. 10. P. 2461–2466.
19. Pediatric endoscopic cholesteatoma surgery / J.B. Hunter [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2016. Vol. 154, No. 6. P. 1121–1127.
20. Chen M.K., Sun H.J., Ren D.D. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2024. Vol. 104, No. 48. P. 4413–4416.
21. Trans-canal endoscopic ear surgery and canal wall-up tympano-mastoidectomy for pediatric middle ear cholesteatoma / E. Glikson [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2019. Vol. 276, No. 11. P. 3021–3026.
22. Ghadersohi S., Carter J.M., Hoff S.R. Endoscopic transcanal approach to the middle ear for management of pediatric cholesteatoma // The Laryngoscope. 2017. Vol. 127, No. 11. P. 2653–2658.
23. Comparison of endoscopic and microscopic management of attic cholesteatoma: A randomized controlled trial / L. Wu [et al.] // American Journal of Otolaryngology. 2022. Vol. 43, No. 3.
24. Kobayashi T., Gyo K., Komori M., Hyodo M. Efficacy and Safety of Transcanal Endoscopic Ear Surgery for Congenital Cholesteatomas: A Preliminary Report // Otology & Neurotology. 2015. Vol. 36, No. 10. P. 1644–1650.
25. Comparison of endoscopic and microscopic ear surgery in pediatric patients: A meta-analysis / S.Y. Han [et al.] // The Laryngoscope. 2019. Vol. 129, No. 6. P. 1444–1452.
26. Endoscopic exclusive transcanal approach to the tympanic cavity cholesteatoma in pediatric patients: Our experience / D. Marchioni [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2015. Vol. 79, No. 3. P. 316–322. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.12.008.
27. Marchioni D., Alicandri-Ciuffelli M., Molteni G., et al. Ossicular chain preservation after exclusive endoscopic transcanal tympanoplasty: preliminary experience // Otology & Neurotology. 2011. Vol. 32, No. 4. P. 626–631.
28. Endoscopic versus microscopic middle ear surgery: A meta-analysis of outcomes following tympanoplasty and stapes surgery / S. Manna [et al.] // Otology & Neurotology. 2019. Vol. 40, No. 8. P. 983–993.
29. Endaural microscopic approach versus endoscopic transcanal approach in treatment of attic cholesteatomas / G. Iannella [et al.] // American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery. 2023. Vol. 44, No. 4.
30. Endoscopic versus microscopic approach to type 1 tympanoplasty in children / R. Dundar [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2014. Vol. 78. P. 1084–1089. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.04.043.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ВСЕ СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ, ТАКЖЕ ДОСТУПНЫ
НА САЙТЕ О ЛЕКАРСТВАХ **MEDI.RU**



Предлагаем бесплатно подписаться на электронную версию журнала «ПРАКТИКА ПЕДИАТРА»
с помощью QR-кода или на сайте [HTTPS://PEDIATRICIAN-PRACTICE.RU](https://pediatrician-practice.ru)
или на сайте **MEDI.RU** в разделе [HTTPS://MEDI.RU/PP](https://mеди.ru/pp)

Ю.А. Дмитриева^{1, 2}, канд. мед. наук, В.Д. Чурилова², Л.С. Абдурахманова³,
И.Н. Захарова², д-р мед. наук, профессор

НА ЧТО НУЖНО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ ПЕДИАТРУ ПРИ ВЫБОРЕ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ ДЛЯ МЛАДЕНЦА (НА ПРИМЕРЕ СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА)

Ключевые слова: грудное молоко, нутритивное программирование, коровье молоко, козье молоко, белковые фракции, α 1- и α 2-казеин, β -казоморфин, α -лактоальбумин, аминокислоты, нуклеотиды, среднецепочечные триглицериды, β -пальмитат, полиненасыщенные жирные кислоты, мембрана жировых глобул молока, структурные липиды, минеральный состав

Keywords: breast milk, nutritional programming, cow's milk, goat's milk, protein fractions, α 1- and α 2-casein, β -casomorphin, α -lactoalbumin, amino acids, nucleotides, medium chain triglycerides, β -palmitate, polyunsaturated fatty acids, milk fat globule membrane, structural lipids, mineral composition

Резюме. Грудное молоко является золотым стандартом вскармливания ребенка первого года жизни. Современные представления о компонентах женского молока, оказывающих программирующее влияние на растущий организм младенца, лежат в основе адаптации состава современных молочных смесей. Особое внимание ученых обращено в настоящее время на перспективы использования козьего молока в производстве детского питания. Структура белковых фракций, аминокислотный состав, высокое содержание нуклеотидов, соотношение жирных кислот и минорных липидов, присутствие олигосахаридов, а также минеральный состав определяют преимущества использования козьего молока в создании молочных формул. Целью настоящей публикации является сравнительный анализ основных составляющих грудного, коровьего и козьего молока.

Summary. Breast milk is the gold standard for feeding a baby in the first year of life. Modern ideas about the components of human milk that have a programming effect on the growing body of an infant underlie the adaptation of the composition of modern milk formulas. Special attention of scientists is currently being paid to the prospects of using goat's milk in the production of baby food. The structure of protein fractions, amino acid composition, high nucleotide content, the ratio of fatty acids and minor lipids, the presence of oligosaccharides, as well as the mineral composition determine the advantages of using goat's milk in the creation of milk formulas. The purpose of this publication is a comparative analysis of the main components of breast milk, cow's milk and goat's milk.

Для цитирования: На что нужно обратить внимание педиатру при выборе молочной смеси для младенца (на примере смеси на основе козьего молока) / Ю.А. Дмитриева, В.Д. Чурилова, Л.С. Абдурахманова, И.Н. Захарова // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 19–26.

For citation: What a pediatrician should pay attention to when choosing an infant formula (using as an example formula based on goat's milk) / Yu.A. Dmitrieva, V.D. Churilova, L.S. Abdurakhmanova, I.N. Zakharova // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 19–26. (In Russ.)

Оптимизация вскармливания детей раннего возраста остается приоритетным направлением практической деятельности и научных исследований отечественных и зарубежных ученых. Концепция «нутритивного программирования» свидетельствует в пользу того, что питание в младенчестве влияет на процессы метаболизма на протяжении всей последующей жизни. Безусловным золотым стандартом вскармливания младенцев является женское молоко, состав которого поистине уникален. Его ингредиенты не только способствуют оптимальному физическому и нервно-психическому развитию ребенка, но и оказывают влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микрофлоры кишечника, регуляцию нормальных процессов метаболизма и профилактику ряда соматических и ин-

фекционных заболеваний [1, 2]. Ни одна современная молочная смесь не способна полностью воспроизвести уникальный состав грудного молока. Однако необходимость перевода на искусственное вскармливание младенцев, для которых продолжение грудного вскармливания невозможно, диктует потребность дальнейшего совершенствования продуктов с целью их максимального приближения к составу грудного молока.

В течение последнего десятилетия особый интерес приобретает использование в питании младенцев смесей на основе козьего молока. Молоко коз имеет ряд преимуществ перед коровьим, что обусловлено большим сходством отдельных компонентов по концентрации и структуре с таковыми в молоке кормящей женщины [3]. Целью настоящей публикации является сравнительный анализ основных составляющих грудного, коровьего и козьего молока.

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, г. Москва

Хорошо известно, что женское молоко имеет самое низкое содержание белка по сравнению с другими млечными продуктами [4]. При этом уровень потребляемого белка позволяет не только обеспечить нормальные темпы роста и развития младенца, но и препятствует ускоренному биологическому созреванию, накоплению избыточной массы тела и чрезмерной нагрузке на незрелый желудочно-кишечный тракт и мочевыделительную систему ребенка [1]. Белок грудного молока состоит преимущественно из сывороточных протеинов, содержащих незаменимые аминокислоты в оптимальном для ребенка соотношении, и казеина. В раннем лактационном периоде пропорция между сывороточными белками и казеином в женском молоке достигает 80:20, что имеет важное биологическое значение для новорожденного. Во-первых, сывороточные белки являются основным источником незаменимых аминокислот, необходимых для роста и развития ребенка. Во-вторых, в структуре белков сыворотки преобладают мелкодисперсные фракции, которые легче ферментируются и быстрее усваиваются, что немаловажно в условиях транзитной ферментативной незрелости желудочно-кишечного тракта. Сывороточные белки женского молока в основном представлены альфа-лактоальбумином, который является источником незаменимых аминокислот, оказывает пребиотическое действие и способен активно связывать кальций и цинк в кишечнике младенца и ускорять их всасывание [5, 6].

В отличие от женского, коровье и козье молоко имеет в 3–3,5 раза более высокую концентрацию белка, характеризующегося преобладанием казеиновой фракции (80%) (табл. 1). Основным белком сыворотки является β -лактоглобулин (16%), отсутствующий в молоке женщины [7]. Несмотря на общие черты, структура белковых фракций козьего и коровьего молока имеет ряд отличий (табл. 2). Более низкий уровень α 1-казеина в козьем молоке способствует образованию казеиновых мицелл с большим количеством гидратированных пор, по сравнению с мицеллами коровьего молока. В результате ступок козьего молока, образующийся в желудке, имеет менее плотную гелеобразную структуру, что облегчает его переваривание [8].

Бета-казеин молока крупного рогатого скота представлен двумя основными вариантами – A1 и A2. Тип казеина A1 играет ведущую роль в высвобождении β -казоморфина-7 (ВКМ-7) [9]. Исследования продемонстрировали, что потребление молока, содержащего β -казеин A1, может ассоциироваться с повышенным риском развития сахарного диабета 1-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Бета-казоморфин-7 обладает способностью взаимодействовать с опиоидными и серотониновыми рецепторами центральной нервной системы, что позволяет предполагать потенциальную связь между употреблением коровьего молока и нарушениями нейрокогнитивного развития у детей раннего возраста [11, 12]. Эта гипотеза получила поддержку в исследовании, продемонстрировавшем, что концентрация ВКМ-7 в моче детей, страда-

ющих аутизмом, оказалась значимо выше, чем у здоровых сверстников, и коррелировала с выраженностью симптомов [13].

В отличие от коровьего молока, β -казеиновая фракция козьего молока характеризуется преобладанием A2-казеина. Метаболизм β -казеина A2 характеризуется преимущественным высвобождением β -казоморфина-9 (ВКМ-9), более длинного пептида, чем ВКМ-7. Хотя ВКМ-9 также относится к опиоидным пептидам, характер его эффектов иной: данный пептид рассматривают как биоактивное соединение с потенциальными антигипертензивными и антиоксидантными свойствами [14]. Таким образом, использование в составе детских молочных смесей козьего молока, имеющего в составе A2-казеин, может иметь отдаленное протективное действие в отношении метаболических и неврологических нарушений у растущего ребенка.

Аминокислотный состав белков коровьего и козьего молока имеет много общего, но лишь на 60% соотносится с белками женского молока [15]. Это определяет необходимость обязательной корректировки аминокислотного состава в процессе адаптации белкового компонента смесей. Обращает на себя внимание, что козье молоко, в от-

Таблица 1. Состав грудного, коровьего и козьего молока [7]

Компоненты	Грудное молоко	Коровье молоко	Козье молоко
Белок (г/100 мл)	0,9	3,4	3,3
Казеин (% от общего белка)	27	83	83
Белки сыворотки (% от общего белка)	73	17	17
Лактоза (г/100 мл)	6,5	4,5	4,1
Олигосахариды (г/л)	12	0,06	0,3
Жир (г/100 мл)	3,4	3	3,5
Насыщенные жирные кислоты (% от общего количества ЖК)	28,9	62,8	66,9
Среднецепочечные жирные кислоты (% от общего количества ЖК)	4,7	12,8	18,6
Полиненасыщенные жирные кислоты (% от общего количества ЖК)	50,5	12	9,4

Таблица 2. Белковые фракции грудного, козьего и коровьего молока [7]

Фракции белка (% от общего белка)	Грудное молоко	Коровье молоко	Козье молоко
α 2-казеин	–	8	16
α 1-казеин	4	27	–
β -казеин	30	34	51
к-казеин	8	9	8
β -лактоглобулин	–	16	17
α -лактоальбумин	25	4	6
Сывороточный альбумин	5	1	1
Другие	27	1	1

личие от коровьего, характеризуется достаточно высокой концентрацией триптофана, сравнимой с таковой в молоке кормящей женщины [7]. Триптофан является предшественником серотонина, одного из важнейших нейромедиаторов головного мозга, необходимого для формирования его структур. Он также способствует синтезу мелатонина, влияющего на формирование циркадных ритмов, нормализующего соотношение фаз сна и бодрствования ребенка, а также регулирующего аппетит и чувство насыщения. Триптофан участвует в процессе выработки ниацина и никотиновой кислоты, в небольших количествах входит в состав γ -глобулинов, фибриногена, стимулирует синтез гормона роста [16]. В отличие от козьего, коровье молоко содержит триптофан в более низкой концентрации по сравнению с грудным молоком.

Важными функциональными компонентами, присутствующими в женском молоке, являются нуклеотиды, на долю которых приходится около 20% всего небелкового азота [17]. Роль нуклеотидов для организма определяется в первую очередь тем, что они являются структурными компонентами ДНК и РНК клеток. Кроме того, в качестве вторичных посредников в составе цАМФ и цГМФ, а также кофакторов НАД, НАДФ и ФАД нуклеотиды участвуют в процессах метаболизма белков, углеводов, жиров и нуклеиновых кислот [4]. Нуклеотиды не являются незаменимыми нутриентами. Эндогенные источники нуклеотидов включают в себя их образование в ходе распада в организме нуклеиновых кислот или синтез *de novo* из аминокислот. Однако поскольку данные механизмы требуют значительных затрат энергии, то метаболически более выгодным является использование нуклеотидов, поступающих извне. Особую роль нуклеотиды приобретают при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом, – тяжелые инфекции, иммунодефицитные состояния, белково-энергетическая недостаточность, а также в период активного роста ребенка. В таких ситуациях дополнительное поступление нуклеотидов с продуктами питания уменьшает энергетические затраты организма на образование нуклеотидов в ходе обмена веществ или эндогенного синтеза [16]. Коровье молоко бедно нуклеотидами, что определяет необходимость обогащения смесей на его основе данными функциональными компонентами. Козье молоко, в отличие от коровьего, является самостоятельным источником нуклеотидов, присутствующих в нем в достаточно высокой концентрации [7].

Содержание жира в зрелом женском молоке – величина наиболее непостоянная и составляет (в г на 100 мл), по данным отечественных авторов, от 3,0 до 6,2 (в среднем 4,7), по данным ВОЗ – от 1,3 до 8,2 (в среднем 4,5). Основными компонентами жира женского молока являются триглицериды, фосфолипиды, стеролы и жирные кислоты [16].

Жирнокислотный состав грудного молока характеризуется относительно высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), концентрация которых в зрелом женском молоке в 12–15 раз больше, чем в ко-

ровьем и козьем. В организме младенца ненасыщенные жирные кислоты либо синтезируются ограниченно (мононенасыщенные), либо не синтезируются вообще (полиненасыщенные), при этом данные соединения выполняют важнейшие пластические и метаболические функции. Наибольшее значение для детей раннего возраста имеют представители семейств ω -3 и ω -6 жирных кислот, из которых наиболее значимыми являются α -линоленовая и линолевая кислоты. В грудном молоке соотношение ПНЖК ω -6 и ω -3 классов является оптимальным и составляет от 10:1 до 7:1. Под влиянием фермента дельта-6-десатуразы данные соединения превращаются в длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК), играющие ведущую роль в процессах развития центральной нервной системы младенцев, зрительного анализатора и системы иммунитета, регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций [18, 19].

Жировой компонент коровьего и козьего молока относительно схож, за исключением большего количества разветвленных (4-метил- и 4-этилоктановая кислота) жирных кислот в козьем молоке, придающих ему характерный вкус [20]. Жир козьего молока содержит большее количество (15–18%) среднецепочечных триглицеридов С6:0, С8:0 и С10:0 по сравнению с коровьим молоком (5–9%) [21]. Поскольку среднецепочечные жирные кислоты легче всасываются в желудочно-кишечном тракте, этот уникальный состав может способствовать большей усвояемости жира козьего молока по сравнению с жиром коровьего молока в организме младенца. Особенностью жирового компонента козьего молока является более высокое содержание β -кетокислот [22]. Кроме того, быстрое всасывание и β -окисление среднецепочечных триглицеридов, содержащихся в козьем молоке, также приводит к образованию кетонов, являющихся источником энергии и ацетил-коэнзима А для созревающих структур центральной нервной системы младенцев. Известно, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень кетонов в плазме выше, чем у сверстников, получающих смеси [7]. Таким образом, молочные смеси на основе козьего молока могут являться источником среднецепочечных жирных кислот и β -кетокислот, которые способствуют постнатальному формированию головного мозга. В отличие от коровьего, козье молоко содержит разветвленные жирные кислоты, такие как 4-метил- и 4-этилоктановая кислота [23]. Разветвленные жирные кислоты выделены в составе женского молока, где они меняют свою концентрацию под влиянием диеты матери. Разветвленные жирные кислоты влияют на структуру и функции бактериальных мембран и, как показали исследования, могут модулировать становление микробиоценоза кишечника [24].

Как коровье, так и козье молоко является хорошим источником пальмитиновой кислоты. Известно, что пальмитиновая кислота составляет до 25% всех насыщенных жирных кислот грудного молока, достигая концентрации 0,7–1,0 г/100 мл [25]. Пальмитиновая кислота является важным источником энергии, структурным ком-

понентом мембран клеток, транспортных липидов и сурфактанта, участвует в пальмитировании белков и синтезе липопротеинов [26]. Обеспечение аналогичной концентрации пальмитата в составе молочных смесей является довольно сложной и наиболее дискуссионной задачей современной нутрициологии. Использование пальмового масла при производстве молочных смесей позволяет достичь концентрации пальмитата около 26%, сравнимой с таковой в грудном молоке. В то же время использование иных растительных масел приводит к снижению концентрации пальмитиновой кислоты до уровня 7,7% [20]. Это обстоятельство является важным аргументом в пользу включения пальмового масла при адаптации жирового компонента молочных формул. Несмотря на высокую концентрацию пальмитиновой кислоты, триглицериды пальмового и других растительных масел существенно отличаются от грудного молока. Известно, что 70% пальмитиновой кислоты женского молока находится в положении sn-2 молекул триглицеридов [27]. В то же время пальмовое масло имеет пальмитиновую кислоту в положении sn-1,3, если только оно не было ферментативно или химически структурировано [28]. Под действием желудочной и панкреатической липазы, воздействующих на триглицериды в кишечнике младенца, происходит образование sn-2(β)-моноголицирида и двух свободных жирных кислот, которые отсоединяются от sn-1- и sn-3-позиции триглицерида. Свободные насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая и стеариновая – в случае использования растительных масел) в условиях щелочного pH в кишечнике имеют тенденцию к образованию нерастворимых мыл при соединении с двухвалентными катионами кальция и магния. В результате формирования комплекса кальциевых мыл снижается абсорбция как самой жирной кислоты, так и минералов. Благодаря особому стереоспецифическому положению пальмитиновой кислоты в β (sn-2)-позиции триглицеридов грудного молока, происходит высвобождение пальмитиновой кислоты в форме 2-моноголицирида (β -пальмитата). Такая структура обеспечивает легкое всасывание пальмитинового моноголицирида и препятствует образованию нерастворимых комплексов с кальцием и магнием [27, 29]. Именно поэтому на грудном вскармливании реже встречаются запоры, а кальций и магний хорошо всасываются в кишечнике.

Козье и коровье молоко являются природными источниками sn-2 пальмитиновой кислоты. Частичное сохранение жирового компонента цельного коровьего или козьего молока при производстве детских смесей приводит к содержанию пальмитиновой кислоты (12,3–17,0%), близкому к нижнему пределу концентрации в грудном молоке (15,4–29,0%) [20]. При использовании цельного козьего молока без изменения соотношения сыворотка : казеин, детская молочная смесь может содержать до 31% пальмитиновой кислоты в sn-2 положении, что составляет примерно половину уровня в грудном молоке, превышая таковую концентрацию в детских смесях (всего 8%), изготовленных только из растительных масел [30].

Несмотря на описанные преимущества жирового компонента козьего молока, оно все же характеризуется значимо меньшим содержанием эссенциальных полиненасыщенных (линолевой и альфа-линоленовой) и длинноцепочечных полиненасыщенных (докозагексаеновой и арахидоновой) жирных кислот, по сравнению с женским молоком. Это определяет необходимость обязательной адаптации жировой фракции при производстве детских молочных смесей.

При изучении жировой составляющей женского молока особое внимание ученых обращено на так называемые минорные фракции. Известно, что молочный жир грудного молока структурирован и присутствует в нем в виде жировых глобул. Центральная часть жировых глобул – гидрофобные триглицериды, составляющие 95–98% глобулы; остальные 2-5% глобулы представлены липидно-белковой мембраной, получившей название мембраны жировых глобул молока (Milk Fat Globule Membrane, MFGM) [18]. Состав MFGM уникален; ее компоненты незаменимы для полноценного развития ребенка. Липидная фракция MFGM включает фосфолипиды, ганглиозиды и холестерин – составляющие жирового компонента молока, которые, к сожалению, утрачиваются в процессе производства молочных смесей вследствие замещения животного жира растительным [31, 32]. Проведенные исследования доказали важнейшие физиологические эффекты фосфолипидов и ганглиозидов в организме ребенка первых месяцев жизни. Как и триглицериды, фосфолипиды входят в состав клеточных мембран и являются для растущего организма источником длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, холина и нервоновой кислоты (основного компонента миелина) [33–35]. Сфингомиелин в составе фосфолипидов грудного молока оказывает регулирующее влияние на апоптоз, пролиферацию клеток, течение воспалительных процессов и абсорбцию холестерина в кишечнике [36–38].

Детские смеси на основе растительных масел в качестве основного источника липидов содержат ограниченное количество фосфолипидов, в основном полученных из соевого или подсолнечного лецитина, используемого в качестве эмульгатора [39, 40]. Козье молоко содержит 30–40 мг фосфолипидов/100 г молока или 8–10 мг фосфолипидов/г жира. Аналогично женскому молоку, основными фосфолипидами козьего молока являются фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. Использование цельного козьего молока для производства детских смесей позволяет обеспечить содержание фосфолипидов, и, в частности, сфингомиелина, на уровнях и в пропорциях, близких к таковым в грудном молоке [20].

Жиры женского, коровьего и козьего молока содержат схожие уровни холестерина, присутствующие как в ядре, так и в мембране жировых глобул [39]. Являясь структурным компонентом клеточных мембран, холестерин участвует в формировании центральной и периферической нервной системы, участвует в синтезе половых гормонов

и метаболизме жирорастворимых витаминов, служит основой для образования желчных кислот. В исследованиях было продемонстрировано, что грудное молоко содержит более высокую концентрацию холестерина по сравнению со стандартными молочными смесями [41], что определяет его более высокий уровень в сыворотке детей, находящихся на грудном вскармливании [42]. Известно, что высокий уровень холестерина в крови у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, определяет профилактику гиперхолестеринемии в последующем [43]. Концентрация холестерина в детских смесях, где растительные масла являются единственным источником липидов, очень мала [39]. Использование козьего молока в качестве источника нативных жировых глобул молока является эффективным способом повышения концентрации холестерина до половины его концентрации в молоке кормящей женщины [20].

Уникальной особенностью углеводной фракции грудного молока является содержание в ней олигосахаридов. Олигосахариды представляют собой третью по величине фракцию в составе молока женщины, уступая лишь жировому компоненту и лактозе [44]. В наибольшей концентрации ОГМ содержатся в молозиве и раннем молоке (20–25 г/л), снижаясь до уровня 5–15 г/л в составе зрелого молока [45]. В состав олигосахаридов грудного молока входят пять моносахаридов: глюкоза, галактоза, N-ацетилглю-

козамин, фукоза и сиаловая кислота (преимущественно в форме N-ацетилглюкозамина) [46]. К основным ОГМ относятся фукозиллированные молекулы (2' фукозиллактоза (2'FL) и 3- фукозиллактоза (3-FL)), лакто-N-фукопентаноза (LNFP I, II, III), а также некоторые нейтральные и кислые ОГМ. Попадая в желудочно-кишечный тракт младенца, ОГМ сохраняют устойчивость к воздействию кислоты желудочного сока, ферментов поджелудочной железы и щеточной каймы энтероцитов, достигая толстой кишки в практически неизменном виде [47]. В просвете толстой кишки ОГМ подвергаются гидролизу под воздействием гликозидаз и ферментируются представителями кишечной микробиоты с образованием короткоцепочечных жирных кислот. В исследованиях *in vitro* было доказано, что олигосахариды грудного молока способны избирательно стимулировать рост представителей кишечного микробиоценоза, включая *Bifidobacterium (Bifidobacterium longum supsp. infantis)* и *Bacteroides (Bacteroides fragilis и Bacteroides vulgatus)*, при этом данные нутриенты не утилизируются такими видами, как *Clostridium*, *Staphylococcus* и *Enterobacter* [48]. Протективное влияние олигосахаридов грудного молока не ограничивается лишь их пребиотическим действием. Некоторые олигосахариды грудного молока, вследствие особенностей структуры, способны выступать в качестве растворимых рецепторов патогенов,

kabrita®

нежное питание
на основе козьего молока
для комфортного пищеварения

kabrita® = преимущества козьего молока + современные нутриенты
для роста, развития и защиты малыша



Адаптированный белковый состав — обогащение ценнейшей сывороткой козьего молока

A2
КОЗЬЕ МОЛОКО

Козье молоко для лучшей переносимости и легкого усвоения*



Пребиотики и пробиотики в помощь пищеварению и для поддержки иммунитета

DIGEST®

Жировой комплекс для нормализации пищеварения

26 витаминов и минералов для роста и развития



Мягкий сливочный вкус для спокойного сна сытого малыша



Меньше запоров, колик и срыгиваний для хорошего настроения мамы и малыша



Из сладкого вкусного молока белоснежных зааненских коз с частных фермерских хозяйств



DHA
ω-3

DHA и ARA для развития мозга и зрения



5 нуклеотидов для поддержки иммунитета



Природные олигосахариды козьего молока для помощи пищеварению и поддержки иммунитета

KABRITA® БРЕНД №1

по объему продаж в мире среди смесей на козьем молоке*



Смеси Kabrita® рекомендованы для питания **здоровых детей** и доказали свою эффективность при питании **здоровых детей с минимальными функциональными нарушениями ЖКТ** (колики, запоры, срыгивания)



подробнее о Kabrita®

Реклама. Информация предназначена для медицинских специалистов. Рекламодатель: Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Хилорок Нутришн Инт Лимитед», ИНН 9909377064. Грудное молоко — лучшее питание для детей раннего возраста. Kabrita® поддерживает рекомендацию о необходимости исключительно грудного вскармливания младенцев с рождения до 6 месяцев и советует сохранять грудное вскармливание после введения прикорма (до двух лет). Адаптированная сухая молочная смесь Kabrita® GOLD на основе козьего молока для комфортного пищеварения для детей от 0 до 6 месяцев, 800 г; DHA — доказано высшая кислота, ARA — арахиновая кислота, Frost & Sullivan, отчет 2023 «Global Goat Milk Powder Industry Research», *Clean Label Project Program https://cleanlabelproject.org/wp-content/uploads/securepdfs/20250324_CLP-Certificate_Kabrita.pdf.

связывая последние и препятствуя дальнейшему процессу адгезии и колонизации [49]. Большое внимание исследователей в настоящее время уделяется иммуномодулирующему действию олигосахаридов грудного молока. Данные нутриенты могут взаимодействовать с клетками мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани как опосредованно, модулируя состав кишечной микробиоты, так и напрямую. В исследованиях *in vitro* было показано, что 2'-фукозиллактоза способна модулировать воспалительную реакцию, связываясь с рецепторами на поверхности дендритных клеток и моноцитов [50].

Козье молоко содержит 2-фукозиллактозу, 3- и 6-галактозиллактозу, 3- и 6-сиалиллактозу и лакто-N-неотетраозу [51, 52]. Исследования *in vitro* показали, что 3- и/или 6-сиаллактозные олигосахариды из козьего молока преимущественно метаболизируются бифидобактериями, выделенными из кишечника младенцев [53]. Концентрация олигосахаридов в козьем молоке в 10 раз превышает такую в коровьем молоке, хотя и не достигает уровня грудного молока (табл.1).

Как и коровье, козье молоко является богатым источником кальция и фосфора, но в количествах, превышающих потребность новорожденных. В то же время концентрация витаминов С, В12, В9 и витамина D в козьем молоке недостаточна, что определяет необходимость обогащения смесей на основе козьего молока для профилактики дефицитных состояний у ребенка [54]. Ряд экспериментальных работ по изучению биодоступности Fe, Ca, Cu, P, Zn, Se показывает лучшую абсорбцию и удержание нутриентов при употреблении продуктов на основе козьего молока по сравнению с продуктами на основе коровьего. Это объясняется высокой активностью казеин-кальций-фосфатного комплекса, лактоферрина и других структурных элементов козьего молока [55, 56].

Таким образом, несмотря на явное доминирование продуктов на основе коровьего молока, козье молоко является прекрасной основой для приготовления молочных смесей, что подтверждается позицией Европейского агентства по безопасности продуктов (The European Food Safety Authority / EFSA). Лидером на рынке смесей на основе козьего молока является **смесь Kabrita®**. Совершенная и бережная технология производства позволила сохранить и приумножить достоинства козьего молока в детской молочной смеси Kabrita®, содержащей исключительно А2 казеин, природные нуклеотиды и олигосахариды. Смесь Kabrita® обогащена комплексом галакто- и фруктоолигосахаридов и пробиотическим штаммом *Bifidobacterium BB-12*, придающими продукту уникальные синбиотические свойства и способствующими гармоничному становлению микробиоценоза кишечника младенца. Отличительной особенностью продукта является его уникальный жировой компонент, содержащий комплекс DigestX, богатый β-пальмитиновой кислотой, а также комбинацию длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Жировой профиль смеси максимально приближен к таковому в грудном молоке и позволяет, с одной стороны, обеспечить комфортное пищева-

рение и снижение частоты минимальных пищеварительных дисфункций, а с другой – правильное постнатальное развитие центральной нервной системы и зрительного анализатора ребенка. Смесей Kabrita® прошли успешные клинические исследования и доказали свою безопасность, хорошую переносимость и адекватную питательную ценность [57, 58].

Отдельное внимание исследователей было уделено влиянию смесей Kabrita® на состояние пищеварительного тракта младенцев. Проведенные зарубежные исследования доказали положительное влияние продукта на спокойствие и продолжительность ночного сна младенцев, а также продемонстрировали сходство профиля микробиоты кишечника младенцев, вскармливаемых смесью, к таковому при грудном вскармливании [59, 60].

Российское исследование, выполненное под руководством профессора И.Н. Захаровой, аналогично зарубежным работам подтвердило, что введение в рацион смеси Kabrita® способствует оптимизации пищеварительных процессов у младенца. Применение продукта позволило купировать запоры и улучшить моторику кишечника, что, в свою очередь, минимизирует риски возникновения колик и беспокойства, повышая качество жизни ребенка и всей семьи [61].

Литература

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей // Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5, № 4. С. 52–57.
2. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? // Медицинский совет. 2017. Т. 19. С. 24–29. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29.
3. Адаптированные смеси на основе козьего молока в питании детей раннего возраста: когда, кому и как долго / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Д.К. Дмитриева, Я.В. Оробинская // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 1. С. 90–95. DOI: 10.21518/ms2023-036.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Совершенствование детских молочных смесей – на пути приближения к женскому молоку // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 90–97.
5. Yi D.Y., Kim S.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs // Nutrients. 2021. Vol. 13, No. 9. P. 3094. DOI: 10.3390/nu13093094.
6. Donovan S.M. Human Milk Proteins: Composition and Physiological Significance // Nestle Nutrition Institute Workshop Series. 2019. Vol. 90. P. 93–101. DOI: 10.1159/000490298.
7. Prosser C.G. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula // Journal of Food Science. 2021. Vol. 86, No. 2. P. 257–265. DOI: 10.1111/1750-3841.15574.
8. Wang, Y., Eastwood, B., Yang, Z., et al. Rheological and structural characterization of acidified skim milks and infant formulae made from cow and goat milk // Food Hydrocolloids. 2019. Vol. 96. P. 161–170. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2019.05.020/.
9. Jinsmaa Y., Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and beta-casomorphin from bovine beta-casein // Peptides. 1999. Vol. 20, No. 8. P. 957–962. DOI: 10.1016/s0196-9781(99)00088-1.

10. Bolat E., Eker F., Yilmaz S., et al. BCM-7: Opioid-like Peptide with Potential Role in Disease Mechanisms // *Molecules*. 2024. Vol. 29, No. 9. P. 2161. DOI: 10.3390/molecules29092161.
11. Kost N.V., Sokolov O.Y., Kurasova O.B., et al. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development // *Peptides*. 2009. Vol. 30, No. 10. P. 1854–1860. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.06.025.
12. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Использование козьего молока в питании детей раннего возраста (клинические примеры) // *Медицинский совет*. 2021. № 17. С. 175–181. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-175-181.
13. Sokolov O., Kost N., Andreeva O., et al. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity // *Peptides*. 2014. Vol. 56. P. 68–71. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.03.007.
14. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of β -casein: results from a randomized, cross-over clinical trial / R. Deth, A. Clarke, J. Ni, M. Trivedi // *Journal of Nutrition*. 2016. Vol. 15, No. 1. P. 82. DOI: 10.1186/s12937-016-0201-x.
15. Roncada P., Piras C., Soggiu A., et al. Farm animal milk proteomics // *Journal of Proteomics*. 2012. Jul 19. Vol. 75, No. 14. P. 4259–4274. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.05.028.
16. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. и соавт. Современные подходы к адаптации детских молочных смесей (часть 1) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013. Т. 58, № 4. С. 96–107.
17. Janas L.M., Picciano M.F. The nucleotide profile of human milk // *Pediatric Research*. 1982. Vol. 16, No. 8. P. 659–662. DOI: 10.1203/00006450-198208000-00014.
18. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. Т. 60, № 6. С. 15–21.
19. Arija V., Jardí C., Bedmar C., et al. Supplementation of Infant Formula and Neurodevelopmental Outcomes: a Systematic Review // *Current Nutrition Report*. 2022. Vol. 11, No. 2. P. 283–300. DOI: 10.1007/s13668-022-00410-7.
20. Gallier S., Tolenaars L., Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 11. P. 3486. DOI: 10.3390/nu12113486.
21. Bernard L., Bonnet M., Delavaud C., et al. Milk fat globule in ruminant: Major and minor compounds, nutritional regulation and differences among species // *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2018. Vol. 120:1700039. DOI: 10.1002/ejlt.201700039.
22. Jenness R. Composition and Characteristics of Goat Milk: Review 1968–1979 // *Journal of Dairy Science*. 1980. Vol. 6. P. 1605–1630. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(80)83125-0.
23. Ha J.K., Lindsay R.C. Release of volatile branched-chain and other fatty acids from ruminant milk fats by various lipases // *Journal of Dairy Science*. 1993. Vol. 76, No. 3. P. 677–690. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77391-9.
24. Dingess K.A., Valentine C.J., Ollberding N.J., et al. Branched-chain fatty acid composition of human milk and the impact of maternal diet: the Global Exploration of Human Milk (GEHM) Study // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 105, No. 1. P. 177–184. DOI: 10.3945/ajcn.116.132464.
25. Bar-Yoseph F., Lifshitz Y., Cohen T., et al. SN2-Palmitate Reduces Fatty Acid Excretion in Chinese Formula-fed Infants // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016. Vol. 62, No. 2. P. 341–347. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000971.
26. Innis S.M. Palmitic Acid in Early Human Development // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016. Vol. 56, No. 12. P. 1952–1959. DOI: 10.1080/10408398.2015.1018045.
27. Innis S.M. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition // *Advances in Nutrition*. 2011. Vol. 2, No. 3. P. 275–283. DOI: 10.3945/an.111.000448.
28. Bronsky J., Campoy C., Embleton N., et al. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019. Vol. 68, No. 5. P. 742–760. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002307.
29. Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф. Дорога к совершенству грудного молока: «липидный» маршрут инноваций в детском питании // *Вопросы детской диетологии*. 2018. Т. 16, № 6. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6.
30. Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., et al. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015. Vol. 6, No. 1. P. 8–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000818.
31. Zeisel S.H., Char D., Sheard N.F. Choline, phosphatidylcholine and sphingomyelin in human and bovine milk and infant formulas // *Journal of Nutrition*. 1986. Vol. 116, No. 1. P. 50–58. DOI: 10.1093/jn/116.1.50.
32. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas / B. Wang, J. Brand-Miller, P. McVeagh, P. Petocz // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001. Vol. 74, No. 4. P. 510–515. DOI: 10.1093/ajcn/74.4.510.
33. Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day / G. Harzer, M. Haug, I. Dieterich, P.R. Gentner // *American Journal of Clinical Nutrition*. 1983. Vol. 37, No. 4. P. 612–621. DOI: 10.1093/ajcn/37.4.612.
34. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination / B.A. Brody, H.C. Kinney, A.S. Kloman, F.H. Gilles // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1987. Vol. 46, No. 3. P. 283–301. DOI: 10.1097/00005072-198705000-00005.
35. Zeisel S.H. Choline: an essential nutrient for humans // *Nutrition*. 2000. Vol. 16, No. 7–8. P. 669–671. DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00349-X.
36. Wymann M.P., Schneider R. Lipid signalling in disease // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008. Vol. 9, No. 2. P. 162–176. DOI: 10.1038/nrm2335.
37. Nyberg L., Duan R.D., Nilsson A. A mutual inhibitory effect on absorption of sphingomyelin and cholesterol // *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2000. Vol. 11, No. 5. P. 244–249. DOI: 10.1016/S0955-2863(00)00069-3.
38. Noh S.K., Koo S.I. Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats // *Journal of Nutrition*. 2004. Vol. 134, No. 10. P. 2611–2616. DOI: 10.1093/jn/134.10.2611.
39. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: Implications for infant health / J.J. Hageman [et al.] // *International Dairy Journal*. 2019. Vol. 92. P. 37–49.

40. MacGibbon A.K.H., McJarrow P. Milk fat globule membrane (MFGM) supplementation and cognition // *Agro FOOD Ind. Hi-Tech*. 2018. Vol. 29. P.14–16.
41. Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K., et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, No. 3. P. 597–608. DOI: 10.1542/peds.110.3.597.
42. Wu T.C., Huang I.F., Chen Y.C., et al. Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants // *Journal of the Chinese Medical Association*. 2011. Vol. 74, No. 11. P. 511–515. DOI: 10.1016/j.jcma.2011.09.007.
43. Owen C.G., Whincup P.H., Kaye S.J., et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008. Vol. 88, No. 2. P. 305–314. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.305.
44. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Ягодкин М.В. Олигосахариды грудного молока: еще один шаг на пути приближения детских молочных смесей к «золотому стандарту» вскармливания ребенка // *Медицинский совет*. 2018. № 17. С. 30–37. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-30-37.
45. Coppa G.V., Pierani P., Zampini L., et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation // *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1999. Vol. 88, No. 430. P. 89–94. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01307.x.
46. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama // *Glycobiology*. 2012. Vol. 22, No. 9. P. 1147–1162. DOI: 10.1093/glycob/cws074.
47. Rudloff S., Kunz C. Milk oligosaccharides and metabolism in infants // *Advances in Nutrition*. 2012. Vol. 3, No. 3. P. 398S–405S. DOI: 10.3945/an.111.001594.
48. In vitro impact of human milk oligosaccharides on Enterobacteriaceae growth / J.L. Hoeflinger, S.R. Davis, J. Chow, M.J. Miller // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015. Vol. 63, No. 12. P. 3295–3302. DOI: 10.1021/jf505721p.
49. Gustafsson A., Hultberg A., Sjöström R., et al. Carbohydrate-dependent inhibition of *Helicobacter pylori* colonization using porcine milk // *Glycobiology*. 2006. Vol. 16, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1093/glycob/cwj031.
50. Noll A.J., Yu Y., Lasanajak Y., et al. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans // *Biochemical Journal*. 2016. Vol. 473, No. 10. P. 1343–353. DOI: 10.1042/BCJ20160046.
51. Giorgio, D., Di Trana, A., & Claps, S. Oligosaccharides, polyamines and sphingolipids in ruminant milk // *Small Ruminant Research*. 2018. Vol. 160. P. 23–30.
52. Leong A., Liu Z., Almshawit H., et al. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties // *British Journal of Nutrition*. 2019. Vol. 122, No. 4. P. 441–449. DOI: 10.1017/S000711451900134X.
53. Mining Milk for Factors which Increase the Adherence of *Bifidobacterium longum* subsp *infantis* to Intestinal Cells / E.M. Quinn [et al.] // *Foods*. 2018. Vol. 7, No. 12. P. 96. DOI: 10.3390/foods7120196.
54. Turck D. Cow's milk and goat's milk // *World Rev Nutr Diet*. 2013. Vol. 108. P. 56–62. DOI: 10.1159/000351485.
55. Inmaculada LÓPEZ-ALIAGA. Javier Diaz Castro A review of the nutritional and health aspects of goat milk in cases of intestinal resection // *Dairy Science & Technology*. 2010. Vol. 90. P. 611–622.
56. Захарова И.Н., Холодова И.Н., Нечаева В.В. Смеси на основе козьего молока: есть ли преимущества? // *Медицинский совет*. 2016. № 16. С. 22–26. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-16-22-26.
57. Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A., et al. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double-blind randomised controlled trial // *British Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 111, No. 9. P. 1641–1651. DOI: 10.1017/S0007114513004212.
58. Grant C., Rotherham B., Sharpe S., et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005. Vol. 41, No. 11. P. 564–568. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00722.x.
59. Xu M., Wang Y., Dai Z., et al. Comparison of growth and nutritional status in infants receiving goat milk-based formula and cow milk-based formula: a randomized, double-blind study // *Food & Nutrition Research*. 2015. Vol. 59. P. 28613. DOI: 10.3402/fnr.v59.28613.
60. Tannock G.W., Lawley B., Munro K., et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk // *Applied and Environmental Microbiology*. 2013. Vol. 79, No. 9. P. 3040–3048. DOI: 10.1128/AEM.03910-12.
61. Смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого года жизни: клиническая эффективность и переносимость / И.Н. Захарова, Я.В. Орбинская, Л.В. Васьур, С.В. Шишкина // *Медицинский совет*. 2026. Т. 20, № 1. DOI: 10.21518/ms2026-025.

З.А. Шангареева^{1, 2}, канд. мед. наук, А.В. Санникова^{1, 2}, канд. мед. наук, Д.Р. Шагиева²,
А.Ф. Мананова^{1, 2}, А.К. Алибаев², Ю.В. Климов², Д.Г. Лопатин²

РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ГРАНУЛЕМА КОСТЕЙ ЧЕРЕПА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ключевые слова: эозинофильная гранулема костей черепа, ребенок раннего возраста, компьютерная томография

Keywords: eosinophilic granuloma of the skull bones, young child, computed tomography

Резюме. Эозинофильная гранулема костей у детей является редкой опухолеподобной патологией. Цель исследования – оценка возможностей ранней диагностики эозинофильной гранулемы костей у детей на основании анализа лучевой картины заболевания и тактики динамического наблюдения. Представлено клиническое наблюдение случая эозинофильной гранулемы костей черепа у ребенка раннего возраста. Диагноз установлен на основании результатов компьютерной томографии. Продемонстрирована диагностическая сложность эозинофильной гранулемы в связи с ее редкостью и сходством лучевой картины с другими опухолеподобными поражениями костей, что затрудняет дифференциальную диагностику. Ранняя диагностика эозинофильной гранулемы представляет сложную клиническую задачу. Настоящее клиническое наблюдение подчеркивает необходимость детального анализа лучевых признаков и проведения тщательной дифференциальной диагностики для своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной тактики ведения. Эозинофильная гранулема, как правило, имеет благоприятный прогноз, вплоть до возможности спонтанной ремиссии.

Summary. Eosinophilic granuloma of bones in children is a rare tumor-like pathology. The aim of the study is to assess the possibilities of early diagnostics of eosinophilic granuloma of bones in children based on the analysis of the radiographic picture of the disease and the tactics of dynamic observation. A clinical observation of a case of eosinophilic granuloma of the skull bones in a young child is presented. The diagnosis was established based on the results of computed tomography. The diagnostic complexity of eosinophilic granuloma is demonstrated due to its rarity and the similarity of the radiographic picture with other tumor-like bone lesions, which complicates differential diagnostics. Early diagnostics of eosinophilic granuloma is a complex clinical task. This clinical observation emphasizes the need for a detailed analysis of radiographic signs and a thorough differential diagnosis for timely diagnosis and selection of optimal management tactics. Eosinophilic granuloma usually has a favorable prognosis, including the possibility of spontaneous remission.

Для цитирования: Редкое клиническое наблюдение: эозинофильная гранулема костей черепа у ребенка раннего возраста / З.А. Шангареева [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 27–31.

For citation: Rare clinical case: eosinophilic granuloma of the skull bones in a young child / Z.A. Shangareeva [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 27–31. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – редкое заболевание с варибельным течением, морфологической основой которого является клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса [1–3]. В соответствии с актуальной классификацией ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (WHO-NAEM5) [4] гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) отнесен к I группе [1, 2, 4]. В представленной классификации **эозинофильная гранулема (ЭГ)** – относительно доброкачественная форма гистиоцитоза из клеток Лангерганса, характеризующаяся образованием очагов в костях [3, 5, 6].

В России ЭГ впервые была описана русским патологоанатомом Н.И. Таратыновым в 1913 г. как псевдотуберкулезная гранулема с кристаллами Шарко – Лейдена [3, 7]. Однако первое описание ГКЛ в виде клинического случая у ребенка 4,5 лет с высыпаниями на коже и очагами остеолитизиса в костях черепа было опубликовано в 1865 г. Т. Smith [2]. Позже были опубликованы похожие наблю-

дения пациентов с поражением костей, кожи, головного мозга и несхарным диабетом [2, 7]. В разные годы описывались локализованные и системные заболевания с различными органными поражениями, известные под названиями болезнь Хенда – Шюллера – Крисчена, болезнь Абта – Леттерера – Сиве, болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей) [2, 7]. В 1953 г. они были объединены L. Lichtenstein и в течение долгого времени обозначались под общим названием «гистиоцитоз Х», где Х указывает на неясность этиологии патологического процесса [2, 3, 7]. В 1985 г. на первой встрече Международного общества по изучению гистиоцитоза термин «гистиоцитоз Х» был заменен на гистиоцитоз из клеток Лангерганса [7].

Заболевание проявляет наибольшую активность в детском и подростковом возрасте (до 20 лет), при этом отмечено преобладание у лиц мужского пола (соотношение 1,5 : 1) [1, 2, 5, 6]. Эпидемиологические исследования указывают на относительно низкую заболеваемость, составляющую менее 1 случая на 100 000 населения, при

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

² ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

этом данная патология охватывает 60–80% всех случаев гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) [2]. Встречаемость у взрослых пациентов значительно ниже [2, 5, 6]. Несмотря на проводимые исследования, этиология заболевания остается не установленной [2, 3, 7].

Патоморфологические изменения характеризуются образованием гранул, состоящих из гетерогенной клеточной популяции, включающей гистиоциты, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, многоядерные гигантские клетки и фибробласты [3]. Кости черепа и бедренные кости являются наиболее частыми локализациями поражения. Реже отмечается поражение костей таза, ребер и позвонков [2, 3]. В отдельных случаях возможно вовлечение таких органов, как тимус, кожа, мочевого пузыря, паращитовидные железы, гипоталамус, легкие и желудочно-кишечный тракт [1, 2].

Клиническая картина заболевания вариабельна. Внутрикостное образование либо протекает бессимптомно, либо проявляется болезненностью и отеком мягких тканей над пораженной костью [2, 3]. Поражение костей может сопровождаться патологическими переломами [5, 6], а при вовлечении костей челюсти возможно выпадение зубов [5, 6]. Локализация в сосцевидном отростке или височной кости может приводить к развитию воспалительного процесса в среднем ухе (среднего отита) [2]. Поражение стенок глазницы может проявляться экзофтальмом [5, 6]. Кожные проявления могут включать полиморфные высыпания (макулы, папулы, узлы) с возможным развитием язвенных дефектов [5, 6, 8]. Общие симптомы заболевания включают повышенную утомляемость, снижение аппетита, локальное повышение температуры в области поражения и общее недомогание [5, 6]. Гематологические изменения могут быть незначительными и включать умеренное повышение СОЭ и уровня эозинофилов [5, 6].

Диагностика ЭГ предполагает рентгенологическое исследование и подтверждается биопсией кости. На рентгенограммах выявляется изолированный очаг деструкции пораженной кости овальной или округлой формы до 5 см в диаметре, с четкими границами и наличием или отсутствием зоны склероза вокруг [5, 6].

Поскольку ЭГ редко встречающееся заболевание и может не давать никакой симптоматики, кроме локальной болезненности и отека мягких тканей, существует проблема своевременной диагностики, которая требует от педиатров осведомленности и владения тактикой ведения пациентов с данной патологией. Своевременная диагностика, безусловно, играет важную роль в предотвращении ряда нежелательных последствий ЭГ (выпадения зубов, развития среднего отита, экзофтальма и других проявлений) и позволяет провести дифференциальную диагностику с другими опухолями костей и мягкоткаными заболеваниями с периостальной реакцией [3, 5, 6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Авторами представлено клиническое наблюдение, где у ребенка раннего возраста была выявлена эозинофиль-

ная гранулема по данным КТ-исследования. Данный клинический случай представляет особый интерес, так как эозинофильная гранулема – редкое заболевание, что в сочетании с неспецифической клинической картиной делает диагностику непростой задачей.

Перинатальный период. Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в первом триместре и первых родов. Родители здоровые, мать в возрасте 23 лет, отец – 27 лет, без наследственной отягощенности.

Беременность завершилась естественными родами на 38-й неделе, в результате которых родился здоровый доношенный мальчик весом 3870 г и ростом 57 см. Оценка состояния ребенка по шкале Апгар составила 7/8 баллов, что говорит о его хорошем состоянии. Реанимационные мероприятия не потребовались.

Ребенок приложен к груди в родильном зале. Вскармливание естественное с рождения. Профилактические прививки – БЦЖ и вакцинация против вирусного гепатита В – сделаны в отделении новорожденных детей.

Результаты обследования в первые сутки жизни:

ЭхоКГ:

КСР – 13,1 мм	ПЖ – 8,2 (*) мм
КДР – 20,6 мм	МЖП – 3,2 мм
Ао – 12,6 мм	ЗСЖ – 3,2 мм
Ао вос. – 9,0 мм	ФВ – 0,69%
ЛП – 13,8 мм (*)	ФУ – 36%
ПП – (17,0*15,0)	УО – 9,4 мл
СДПЖ – 25 мм рт. ст.	ЛА – 10,0 мм

Сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная. Зон гипокинеза не выявлено. Клапаны сердца без ограничения подвижности створок. Клапан аорты трехстворчатый.

Особенности: Дополнительная хорда в полости ЛЖ.

Допплер ЭХО КГ (с ЦДК):

Сброс слева направо с/3 МПП – 2,0 мм

Сброс слева направо в /3 МЖП – 3,0 мм с ГД 49,4 мм рт. ст.

Над бифуркацией ЛА слева систоло-диастолический поток – 1,0 мм

Регургитация на митральном клапане (–)

Регургитация на трикуспидальном клапане (+)

Регургитация на легочной артерии (+) с ГД – 6,6 мм рт. ст.

Регургитация на кл Ао (–)

Заключение: Врожденный порок сердца – Дефект межжелудочковой перегородки, перимембранозный. Функционирующий ОАП. Открытое овальное окно (на фоне беспокойства).

Неонатальный скрининг:

Исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови – 9,75 нмоль/л

Исследование уровня фенилаланина в крови – 1,02 мг%

Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови – 6,69 мкЕд/мл

Исследование уровня галактозы в крови – 1,0 мг/дл

Исследование уровня иммунореактивного трипсина в крови – 30,5 нг/мл



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма ОГК в прямой проекции

Аудиологический скрининг: отоакустическая эмиссия зарегистрирована.

На 5-е сутки из отделения новорожденных детей (обсервационное) ГБУЗ РБ ГКПЦ г. Уфы выписан домой под наблюдение участкового педиатра.

ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Ребенок находился на естественном вскармливании с рождения, прикормы были введены в срок. Рос и развивался соответственно возрасту. В анамнезе – острые респираторные заболевания в возрасте 3 и 4 мес, лечившиеся амбулаторно.

С рождения мальчик находится под наблюдением кардиолога в ГБУЗ РКЦ в связи с врожденным пороком сердца – Дефект межжелудочковой перегородки перимембранозный (код по МКБ-10: Q21.0). На момент осмотра сердечная недостаточность отсутствует (НК0), функциональный класс 1 (ФК1). Сопутствующие диагнозы: малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно (МКБ-10: Q24.8). Аноксическое поражение головного мозга, не классифицированное в других рубриках (МКБ-10: G93.1).

В возрасте 6 мес мальчик был госпитализирован в педиатрическое отделение многопрофильной больницы с жалобами на фебрильные судороги, влажный редкий кашель, назальную обструкцию и вялость.

Анамнез заболевания: Заболевание началось остро с повышения температуры тела, ринореи и кашля. На вторые сутки заболевания развились фебрильно обусловленные судороги на фоне повышения температуры до фебрильных значений – 38,9–39,7 °С. Мама с ребенком самостоятельно обращается в приемный покой ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 г. Уфы и госпитализируется в педиатрическое отделение № 1.

Результаты обследования в стационаре:

Обзорная рентгенография ОГК в прямой проекции (рис. 1): определяется умеренное снижение прозрачно-

сти легочных полей и обогащение легочного рисунка в медиальных зонах с обеих сторон. Тень средостения расширена за счет тимуса, КТТИ = 0,34. Синусы свободные. Контуры диафрагмы четкие и ровные. ЭЭД = 0,008 мЗв.

Общий анализ крови: лейкоцитоз (15,9 x 10⁹/л), нейтрофилез (8,3 x 10⁹/л) со сдвигом лейкоформулы влево (п/я нейтрофилов 12%, с/я нейтрофилов – 44%, лимфоцитов – 34%, моноцитов – 10%, токсигенная зернистость нейтрофилов ++), снижение гематокрита, гипохромная анемия с анизоцитозом легкой степени (Hb – 97 г/л), ускоренная СОЭ (46 мм/ч).

Биохимический анализ крови: СРБ (47,7 мг/л).

Анализ мочи общий: без патологии.

Микроскопия кала на я/г и простейшие: не обнаружены.

Бак анализ кала: микробы тифо- и паратифозной группы, дизентерии, сальмонеллеза не обнаружены.

ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 182 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. Беспокойное поведение ребенка при исследовании.

ЭхоКГ: Камеры сердца – не увеличены. Межжелудочковая перегородка – перимембранозный ДМЖП частично прикрытый структурами ТК с формированием аневризмы размером 0,6*0,5 см, с потоком сброса слева направо шириной 0,2*0,3 см, ГД – 107 мм рт. ст. Межпредсердная перегородка – в средней трети поток сброса слева направо шириной 0,1 см. Аорта и клапаны без особенностей. Через ОАП сброса нет. Дополнительная хорда в средней трети полости левого желудочка. В перикарде выпота нет.

Заключение: Врожденный порок сердца – перимембранозный ДМЖП. Открытое овальное окно.

УЗИ ОБП: данные исследования в пределах нормы.

Нейросонография: Визуализируются хорошо дифференцированные структуры головного мозга. Рисунок извилин и борозд четкий. Отмечается повышение эхогенности перивентрикулярной области с обеих сторон. Патологических включений не выявлено. Таламус и подкорковые ядра имеют среднюю эхогенность и однородную эхоструктуру. Изменений в таламо-каудальной вырезке не обнаружено. Стволовые структуры и мозжечок не изменены. Срединные структуры не смещены.

Согласно результатам обследования ребенка, на фоне общего беспокойного поведения, сохраняющейся температуры тела и воспалительных изменений в картине крови, без патологии средних и нижних отделов дыхательных путей и изменения на обзорной рентгенограмме ОГК было принято решение о проведении КТ-исследования головного мозга, костей черепа, околоносовых пазух, височных костей (рис. 2).

КТ-исследование головного мозга, костей черепа, околоносовых пазух, височных костей

На серии томограмм получены изображения суб- и супратенториальных образований головного мозга.

При нативном исследовании определяется гиперденсивная зона (60 ед. X) в базальном отделе лобной области

справа и верхненаружного края правой орбиты, размерами: 17 x 8 x 11 мм, в сочетании с деструкцией верхненаружного края правой орбиты и лобной кости справа.

Срединные структуры головного мозга не смещены.

Желудочковая система головного мозга: толщина боковых желудочков на уровне тел составляет до 8 мм слева и до 6 мм справа.

Субарахноидальные пространства умеренно расширены по конвексу больших полушарий до 1–2 мм.

Турецкое седло обычных размеров и формы, костная структура его не изменена.

Строение орбит обычное. Форма глазных яблок не изменена, дополнительных образований не выявлено, зрительные нервы – видны на всем протяжении, без патологических утолщений. Приводящие и отводящие мышцы не деформированы. Ретроорбитальная клетчатка обычной плотности.

Внутренние слуховые проходы не расширены, симметричные.

Верхнечелюстные, клиновидная пазухи, с четкими ровными контурами, развиты правильно, пневматизированы.

Ячейки сосцевидных отростков височных костей развиты правильно, их пневматизация не нарушена.

Краниовертебральный переход без особенностей.

Заключение: КТ-картина гиперденсивной зоны (больше данных за эозинофильную гранулему) правой лобной области с деструкцией лобной кости и верхненаружного края правой орбиты. ГИП ЦНС.

Таким образом, обнаружение эозинофильной гранулемы было случайной находкой специалистов при КТ-исследовании структур головного мозга и костей черепа.

Осмотрен нейрохирургом – выставлен диагноз: эозинофильная гранулема правой лобной области с деструкцией лобной кости и верхненаружного края правой орбиты. Рекомендована консультация онколога Республиканской детской клинической больницы.

Осмотрен оториноларингологом – выставлен диагноз: острый ринит. Данных за острый средний отит нет. Рекомендованы деконгестанты коротким курсом, туалет носовых ходов.

По результатам обследования был выставлен заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Острый бронхит средней степени тяжести (код по МКБ-10: J20.9).

Сопутствующие заболевания: врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки пери-



Рис. 2. Мультиспиральные компьютерные томограммы головного мозга и костей черепа в мозговом и костном режимах: данные за эозинофильную гранулему правой лобной области с деструкцией лобной кости и верхненаружного края правой орбиты (указаны стрелками)

мембранозный. НК0 ФК1 (код по МКБ-10: Q21.0). Малая аномалия развития сердца – открытое овальное окно (код по МКБ-10: Q24.8).

Сопутствующий диагноз: дефицитная анемия легкой степени (код по МКБ-10: D50.9). Эозинофильная гранулема правой лобной области с деструкцией лобной кости и верхненаружного края правой орбиты. ГИП ЦНС.

Состояние ребенка улучшилось благодаря проведенному лечению (противовирусная и симптоматическая терапия), что позволило выписать его домой под амбулаторное наблюдение специалистов.

С предварительным заключением – эозинофильная гранулема по данным КТ-исследования головного мозга и костей черепа в мозговом и костном режимах – ребенок направлен на динамическое наблюдение к детскому онкологу. Дальнейшая тактика ведения пациента будет определяться врачами-специалистами. При подтверждении диагноза и повторных исследованиях КТ и УЗИ ожидается уменьшение размера образования с полным регрессом изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика. Диагноз ЭГ устанавливается предположительно рентгенологически, окончательно при биопсии кости [1, 2].

Диагностика ЭГ основывается на использовании рентгенологических и ультразвуковых (УЗИ) методов [2, 3]. Рентгенография, несмотря на свою информатив-

ность, характеризуется вариабельностью картины ЭГ и возможностью имитации других костных поражений [3]. Специфичность рентгенологической диагностики зависит от локализации патологического процесса [2, 3, 5, 6]. В последние годы УЗИ получило распространение для оценки состояния костной ткани черепа у детей с локальными реакциями мягких тканей. УЗИ позволяет визуализировать деструкцию и вздутие кости, а также истончение кортикального слоя, при этом, как правило, не обнаруживая деформацию окружающих мягких тканей [2, 3]. Применение УЗИ способствует ранней диагностике ЭГ черепа и облегчает дифференциальную диагностику с патологиями мягких тканей [2, 3]. Традиционный рентгенологический мониторинг динамики деструктивных очагов, особенно при длительном течении заболевания, сопряжен со значительной лучевой нагрузкой на пациента. Использование УЗИ для диагностики и контроля размеров деструктивных очагов может существенно снизить суммарную дозу ионизирующего излучения, получаемую ребенком.

Следует помнить, что окончательный диагноз устанавливается при морфологическом исследовании материала, полученного путем биопсии пораженного участка кости или пункции опухолевых образований кожи, мягких тканей [2, 5, 6]. Патоморфологическое исследование играет ключевую роль в диагностике ГКЛ как у взрослых, так и у детей. Микроскопическое исследование выявляет инфильтраты, состоящие из клеток Лангерганса (характеризующихся крупными овальными формами и ядрами неправильной формы), эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов [2, 5, 6]. Иммуногистохимический анализ демонстрирует экспрессию CD1a, лангерина и белка S-100, что является характерным признаком клеток Лангерганса [2, 5, 6]. Дополнительно, электронная микроскопия позволяет идентифицировать гранулы Бирбека, патогномоничные для клеток Лангерганса [2, 5, 6].

Дифференциальный диагноз. Дифференциальная диагностика эозинофильной гранулемы представляет сложную задачу в связи с ее опухолеподобной природой. Необходимо исключить широкий круг костных патологий, которые можно классифицировать следующим образом [3, 5, 7]:

- 1) первичные опухоли костей (например, остеогенная саркома, саркома Юинга, нейрофиброма);
- 2) метастатическое поражение костей;
- 3) инфекционные процессы (например, остеомиелит);
- 4) гематологические заболевания (например, лимфома, лейкозы);
- 5) редкие костные дистрофии и кисты (например, синдром Папийона – Лефевра, костные кисты).

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Эозинофильная гранулема обычно имеет благоприятный прогноз, вплоть до спонтанного разрешения [5, 6], однако прогрессия в диссеминированные формы ГКЛ требует более агрессивного подхода в тактике. Лечение

включает хирургическое вмешательство, цитостатическую или лучевую терапию в зависимости от стадии и локализации поражения [5, 6]. В качестве перспективных направлений рассматриваются антицитокиновые препараты, анти-CD1a-антитела и транс-ретиноевая кислота [2, 5, 6]. Длительное диспансерное наблюдение у онколога с ежемесячными осмотрами и регулярным (каждые 6 месяцев) рентгенологическим контролем в течение не менее 3 лет необходимо для своевременного выявления рецидивов и мониторинга эффективности лечения [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение представляет значительный научный интерес в связи с диагностической сложностью эозинофильной гранулемы, обусловленной отсутствием патогномоничных клинических признаков, высокой индивидуальной вариабельностью проявлений и относительно низкой частотой встречаемости. Клинические и лучевые характеристики ЭГ требуют дальнейшего детального анализа ввиду схожести с другими костными поражениями. Существует необходимость вовлечения в диагностический поиск мультидисциплинарной команды специалистов для оптимизации сроков диагностики и лечения. Учитывая гетерогенность клинической картины и особенности каждого конкретного случая, необходимо разрабатывать индивидуальные планы ведения пациентов, направленные на оптимизацию качества жизни. ■

Литература

1. Гистиоцитозы – сроки диагностики и демографические характеристики пациентов, опыт НМИЦ гематологии / В.Д. Латышев [и др.] // Материалы V конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. С. 164.
2. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых : обзор литературы / В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.В. Зинченко, Н.А. Потихонова // Онкогематология. 2022. Т. 17, № 4. С. 16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32.
3. Редкое клиническое наблюдение: «множественность» лучевой картины эозинофильной гранулемы костей у детей – от первичного обращения до постановки диагноза / Е.В. Костромина [и др.] // Визуализация в медицине. 2024. Т. 6, № 3. С. 42–50. DOI: 10.56871/ViM.2024.84.72.005.
4. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / A. Alaggio [et al.] // Leukemia. 2022. Vol. 36, No. 7. P. 1720–1748.
5. Гистиоцитоз X / Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова, З.Ш. Гараева, Г.И. Мавлютова // Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 7–10.
6. Гистиоцитоз X: клинические наблюдения / Е.Ю. Пономарева [и др.] // Клиницист. 2012. № 1. С. 77–80.
7. Берченко Г.Н. Солитарная эозинофильная гранулема кости // Архив патологии. 1995. № 1. С. 27–34.
8. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – трудный диагноз (клинический случай) / Р.М. Файзуллина [и др.] // Доктор Ру. 2019. № 9 (164). С. 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-25-29.

Ю.А. Дмитриева^{1, 2}, канд. мед. наук, А.Д. Гостюхина¹, С.Е. Тесленко³, С.И. Мамченко¹, Е.И. Епифанова¹, И.Н. Захарова², д-р мед. наук, профессор, И.М. Османов¹, д-р мед. наук, профессор

ПРИМЕНИМ ЛИ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ БЕЗ БИОПСИИ В РОССИЙСКОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

Ключевые слова: целиакия, дети, антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, атрофическая энтеропатия, классификация Marsh – Oberhuber, диагностическая ценность антител, корреляция концентрации антител к тканевой трансглутаминазе и стадии атрофии, потенциальная целиакия, неспецифический дуоденит, протокол ESPGHAN

Keywords: celiac disease, children, antibodies to tissue transglutaminase IgA, atrophic enteropathy, Marsh – Oberhuber classification, diagnostic value of antibodies, correlation of antibody concentration to tissue transglutaminase and stage of atrophy, potential celiac disease, nonspecific duodenitis, ESPGHAN protocol

Резюме. Актуальность. Внедрение в клиническую практику рекомендаций ESPGHAN, допускающих диагностику целиакии без эндоскопического исследования при десятикратном повышении антител к тканевой трансглутаминазе (tTG IgA) и положительном титре антител к эндомизию (ЕМА), базируется на данных зарубежных исследований, выявивших положительную корреляцию между концентрацией антител и степенью атрофии слизистой оболочки кишки. Отсутствие крупных российских исследований, подтверждающих данную взаимосвязь, определяет актуальность настоящей работы. Цель исследования – изучение структуры гистологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с впервые выявленной целиакией и анализ взаимосвязи между уровнем аутоантител к тканевой трансглутаминазе и степенью атрофической энтеропатии по классификации Marsh – Oberhuber. Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 3428 детей, госпитализированных в ДГКБ им. З.А. Башляевой. Всем пациентам выполнено определение tTG IgA и общего IgA, а также эзофагогастродуоденоскопия с биопсией двенадцатиперстной кишки. Диагноз целиакии верифицирован на основании повышения специфических антител и гистологических изменений (Marsh 2–3). Результаты. Целиакия диагностирована у 317 детей. Установлена статистически значимая высокая положительная корреляция между уровнем tTG IgA и стадией атрофической энтеропатии ($R = 0,578$; $p < 0,001$). Концентрация tTG IgA более 100 Ед/мл позволила выявить третью стадию атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом с чувствительностью 58,17%, специфичностью 99,93%, положительной прогностической ценностью 98,89%, отрицательной прогностической ценностью 95,85%.

Summary. Relevance. The introduction of ESPGHAN recommendations into clinical practice, which allow the diagnosis of celiac disease without endoscopic examination with a tenfold increase in antibodies to tissue transglutaminase (tTG IgA) and a positive titer of antibodies to endomysium (EMA), is based on data from foreign studies that have revealed a positive correlation between the concentration of antibodies and the degree of atrophy of the intestinal mucosa. The lack of major Russian studies confirming this relationship determines the relevance of this work. The purpose of the study. To study the structure of histological changes in the duodenal mucosa in children with newly diagnosed celiac disease and to analyze the relationship between the level of autoantibodies to tissue transglutaminase and the degree of atrophic enteropathy according to the Marsh – Oberhuber classification. Materials and methods. The results of the examination of 3,428 children hospitalized in the Z.A. Bashlyaeva Children's Hospital were analyzed. All patients underwent determination of tTG IgA and total IgA, as well as esophagogastroduodenoscopy with duodenal biopsy. The diagnosis of celiac disease was verified based on an increase in specific antibodies and histological changes (Marsh 2–3). Results. Celiac disease was diagnosed in 317 children. A statistically significant high positive correlation was found between the level of tTG IgA and the stage of atrophic enteropathy ($R = 0,578$; $p < 0,001$). The tTG IgA concentration of more than 100 U/ml revealed stage 3 atrophic enteropathy with interepithelial lymphocytosis with sensitivity of 58,17%, specificity of 99,93%, positive prognostic value of 98,89%, negative prognostic value of 95,85%.

Для цитирования: Применим ли протокол диагностики целиакии без биопсии в российской педиатрической практике? / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 32–36.

For citation: Is a biopsy-free celiac disease diagnostic protocol applicable in Russian pediatric practice? / Yu. A. Dmitrieva [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 32–36. (In Russ.)

В основе патогенеза целиакии лежит патологический процесс, опосредованный клеточными и гуморальными компонентами врожденного и адаптивного иммунного ответа. Обязательными факторами, определяющими раз-

витие заболевания, является регулярное употребление глютеносодержащих продуктов и наличие генетической предрасположенности, которая определяется присутствием у пациентов генов главного комплекса гистосовместимо-

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

сти HLA DQ2/DQ8. Центральным событием патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8-молекулам на поверхности антигенпрезентирующих клеток, последующей презентацией их глютен-специфическим CD4+ Т-лимфоцитам и формированием иммунного ответа, первично вовлекающего собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки. Последствиями данного иммунопатологического процесса являются формирование атрофической энтеропатии, приводящей к развитию симптомокомплекса синдрома мальабсорбции, выработка различных аутоантител, а также образование провоспалительных цитокинов,

способствующих повреждению ворсинчатого слоя слизистой оболочки кишки и других органов и тканей за пределами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Диагностика целиакии основана на понимании патогенеза заболевания и включает определение в сыворотке крови специфических аутоантител (к тканевой трансглутаминазе (tTG IgA) и эндомиозию (ЕМА)) и патоморфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) [2, 3]. Дополнительную роль в сложных диагностических случаях может иметь генетическое исследование.

Согласно действующим рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), в качестве первичного исследования рекомендуется определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA в сочетании с оценкой концентрации общего IgA сыворотки [2, 3]. Согласно результатам крупного Российского исследования, tTG IgA у иммунокомпетентных пациентов продемонстрировали максимально высокую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность, составившие 98,02%, 99,48%, 94,29% и 99,82% соответственно, что позволяет рассматривать данные антитела как универсальный инструмент серологического скрининга на целиакию [4]. К морфологическим изменениям слизистой оболочки тонкой кишки, свойственным целиакии, относятся увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), атрофия ворсин и гиперплазия крипт [2]. В 1992 г. британский врач Michael Marsh предложил патоморфологическую классификацию энтеропатии и выделил три типа повреждений слизистой: инфилтративный, гиперпластический и деструктивный (атрофический) [5]. Позднее, в 1999 г., австрийский патолог Oberhuber модифицировал классификацию Marsh, разделив деструктивный тип на три степени (А, В, С), а также предложил определять количество МЭЛ в пересчете на 100 эпителиальных клеток [6]. В настоящее время гистологическая классификация Marsh – Oberhuber используется повсеместно. Выявление при микроскопиче-

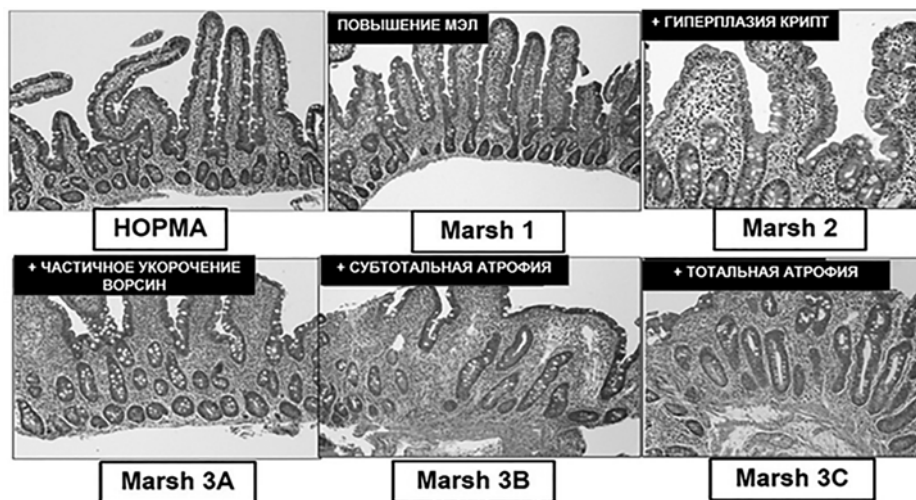


Рис. 1. Стадии энтеропатии согласно классификации Marsh – Oberhuber [2, 3]

ском исследовании Marsh 2, Marsh 3А – С является достаточным основанием для подтверждения диагноза целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания (рис. 1) [2, 3].

В 2012 г. эксперты ESPGHAN предложили алгоритм диагностики целиакии без выполнения биопсии слизистой оболочки ДПК. Данный алгоритм может быть применен у пациентов с наличием симптомов заболевания в случае выявления у них при первичном обследовании повышения концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA, в 10 раз превышающей верхнюю границу нормы. Таким пациентам рекомендовано дополнительное определение концентрации антител IgA к эндомиозию. В случае положительного результата выполнение эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки для постановки диагноза не требуется, хотя может быть проведено в отдельных ситуациях по согласованию врача и законных представителей или ребенка старше 15 лет [3, 7, 8]. Разработка и внедрение альтернативного протокола были основаны на результатах зарубежных исследований, продемонстрировавших наличие корреляции между концентрацией антител к тканевой трансглутаминазе и степенью атрофии в слизистой оболочке тонкой кишки при первичном обследовании на целиакию [9–11]. Крупных российских исследований, направленных на оценку корреляции степени энтеропатии и концентрации аутоантител, не проводилось, что и определило актуальность нашей работы.

Целью нашего исследования явилось изучение структуры гистологических изменений в слизистой двенадцатиперстной кишки у детей с впервые выявленной целиакией и исследование взаимосвязи между концентрацией аутоантител к тканевой трансглутаминазе IgA и степенью атрофической энтеропатии согласно классификации Marsh – Oberhuber.

Материалы и методы. Нами были проанализированы результаты обследования 3428 детей, находившихся на стационарном лечении в отделениях гастроэнтерологии (заведующая отделением канд. мед. наук Е.В. Скоро-

Таблица 1. Структура патоморфологических изменений, выявленных у обследованных пациентов

	Marsh 1, n (%)	Marsh 2, n (%)	Marsh 3A, n (%)	Marsh 3B, n (%)	Marsh 3C, n (%)	Неспецифиче- ский дуоденит, n (%)	Норма, n (%)
Целиакия (n = 317)	0	20 (6,31%)	64 (20,19%)	135 (42,59%)	91 (28,7%)	5 (1,58%)	2 (0,63%)
Другие заболева- ния (n = 3111)	8 (0,26%)	6 (0,19%)	7 (0,23%)	1 (0,03%)	2 (0,06%)	1368 (44,01%)	1718 (55,22%)
P value	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

богатова) и педиатрии (заведующая отделением канд. мед. наук А.С. Воробьева) ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы» (главный врач д-р мед. наук И.М. Османов). Дети поступали в стационар как экстренно, так и планоно по направлению специалистов по месту жительства: педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов, дерматологов и ревматологов с целью углубленного обследования по профилю отделения. Всем детям, включенным в исследование, была проведена оценка концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA/IgG в сочетании с оценкой уровня общего IgA сыворотки, а также выполнена эзофагогастродуоденоскопия с забором четырех биоптатов слизистой луковицы и залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки. Оценка концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA/IgG проводилась методом иммуноферментного анализа, положительный результат фиксировался при концентрации более 10 Ед/мл. При оценке морфологических изменений у пациентов с целиакией использовалась классификация Marsh – Oberhuber. Помимо атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом, выявленные патоморфологические изменения в слизистой ДПК соответствовали картине неспецифического дуоденита (полнокровие, отечность, полиморфноклеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, очаговое укорочение ворсин в отсутствие межэпителиального лимфоцитоза).

У 317 пациентов по результатам комплексного обследования была диагностирована целиакия. У 310 детей диагноз был установлен на основании общепринятых критериев, включающих повышение концентрации специфических аутоантител к тканевой трансглутаминазе IgA и выявлении атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 2–3A. Среди 310 пациентов у 13 детей в ходе обследования было определено снижение концентрации общего IgA ниже возрастной нормы, однако было зафиксировано повышение концентрации tTG IgA. У 7 детей, имевших повышение концентрации tTG IgA в сыворотке крови, по результатам патоморфологического исследования характерных для целиакии изменений в слизистой двенадцатиперстной кишки выявлено не было. Им был выставлен диагноз потенциальной целиакии на основании глютензависимых симптомов, наличия серопозитивности, присутствия в генотипе типичных генетических маркеров (HLA DQ2/DQ8) и четкого клинического эффекта от безглютеновой диеты. У 3111 пациентов по ре-

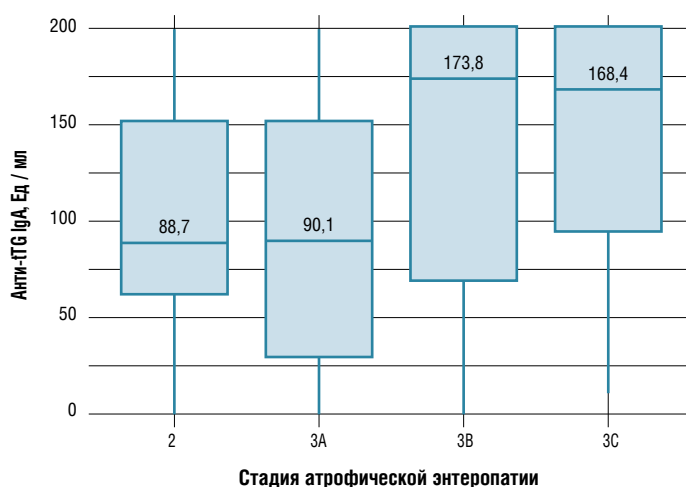
зультатам обследования были диагностированы иные заболевания (гастродуодениты, пищевая аллергия, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура патоморфологических изменений, выявленных у обследованных пациентов, представлена в таблице 1.

Обращало на себя внимание, что 16 детей с кислото-зависимыми заболеваниями ЖКТ, *H. pylori* ассоциированным гастродуоденитом, пищевой аллергией, постинфекционными функциональными нарушениями ЖКТ имели схожую с целиакией морфологическую картину при отсутствии повышения специфических аутоантител, что свидетельствует о недостаточной специфичности патоморфологического исследования и определяет необходимость комплексной диагностики целиакии на основании результатов клинического, серологического, гистологического и, в отдельных случаях, генетического исследований.

Для анализа прогностической ценности результатов серологического исследования были отобраны 297 пациентов, продемонстрировавших повышение концентрации tTG IgA на фоне нормальной концентрации общего IgA сыворотки и имеющих типичные для целиакии патоморфологические изменения в слизистой ДПК. На рисунке 2 представлена средняя концентрация антител к тканевой трансглутаминазе IgA при различных стадиях атрофической энтеропатии.

**Рис. 2.** Концентрация tTG IgA у детей с различными стадиями атрофической энтеропатии по Marsh – Oberhuber

Нами были определены статистически значимые различия концентрации tTG IgA у детей с 3В и 3А стадиями ($p < 0,01$), 3С и 3А стадиями атрофической энтеропатии ($p < 0,005$). Доказано, что энтеропатия в стадиях 3В и 3С по Marsh – Oberhuber достоверно чаще наблюдается при повышении антител к тканевой трансглутаминазе более 100 Ед/мл ($p < 0,005$). При анализе взаимосвязи уровня tTG IgA и стадии атрофической энтеропатии по методу Спирмена была выявлена статистически значимая высокая положительная корреляция ($p < 0,001$; $R = 0,578$). При анализе диагностической и прогностической ценности различной степени повышения концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA было продемонстрировано, что уровень tTG IgA более 10 Ед/мл позволяет выявить 3-ю стадию атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом с чувствительностью 92,48%, специфичностью 99,02%, положительной прогностической ценностью 90,71%, отрицательной прогностической ценностью 99,22%. В то же время для выявления аналогичных патоморфологических изменений повышение концентрации tTG IgA более 100 Ед/мл имеет чувствительность 58,17%, специфичность 99,93%, положительную прогностическую ценность 98,89%, отрицательную прогностическую ценность 95,85%.

ОБСУЖДЕНИЕ

История установления связи между уровнем аутоантител к тканевой трансглутаминазе и степенью повреждения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии берет начало с фундаментального открытия Dieterich и соавт. (1997), которые идентифицировали tTG как основной аутоантиген заболевания [12]. Уже в следующем году Sulkanen и соавт. (1998), используя разработанный иммуноферментный анализ, не только подтвердили высокую диагностическую ценность tTG IgA, но и обратили внимание на связь между серопозитивностью и наличием атрофических изменений слизистой [13]. Первое прямое доказательство того, что более высокая концентрация антител к тканевой трансглутаминазе IgA ассоциирована с более тяжелой степенью атрофии слизистой, было представлено в 2003 г. [9]. В проспективном исследовании авторы разделили пациентов с впервые установленным диагнозом целиакии на группы, в зависимости от степени атрофической энтеропатии согласно классификации Marsh – Oberhuber и сравнили средние концентрации специфических аутоантител. С помощью дисперсионного анализа было продемонстрировано, что пациенты с субтотальной и тотальной атрофией (Marsh 3В–3С) имели статистически значимо более высокие значения tTG IgA по сравнению с пациентами с частичной атрофией (Marsh 2–3А) или лишь межэпителиальным лимфоцитозом (Marsh 1). Выявленная корреляция закономерно поставила вопрос: можно ли в случае значительного повышения концентрации аутоантител диагностировать целиакию без выполнения биопсии? Впервые положительный ответ на этот вопрос дали Barker и соавт. в 2005 г. [10]. В своем исследовании авторы, используя тест-систему для

определения tTG IgA с верхней границей нормы 20 Ед/мл, показали, что у симптомных пациентов детского возраста положительная прогностическая ценность выявления концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA выше 100 Ед/мл (более чем в 5 раз от верхней границы нормы), в отношении тотальной атрофии ворсин достигает 100%. Окончательное оформление десятикратного повышения как самостоятельного и достаточного диагностического критерия принадлежит Mubarak и соавт. (2012) [11]. В исследовании авторы использовали тест-систему определения tTG IgA с верхней границей нормы 10 Ед/мл. Уровень антител выше 100 Ед/мл в этой системе соответствовал уже десятикратному повышению. Было установлено, что данный порог обладает стопроцентной положительной прогностической ценностью в отношении выявления энтеропатии в стадии не ниже Marsh 3. На основании полученных данных Mubarak и соавт. впервые прямо сформулировали рекомендации о возможности постановки диагноза целиакии без выполнения биопсии тонкой кишки у симптомных детей с десятикратным и более повышением tTG IgA.

В 2012 г. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов впервые официально включило новый протокол диагностики целиакии в клинические рекомендации [14]. Согласно этому документу диагноз целиакии мог быть установлен без выполнения биопсии слизистой двенадцатиперстной кишки у детей с симптомами заболевания при одновременном соблюдении трех условий, включающих выявление повышения концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgA более 10 норм, выявление положительного титра антител к эндомицину в отдельной пробе крови, а также присутствие в генотипе пациента гаплотипов HLA-DQ2 и/или DQ8. Антитела к эндомицину в данном протоколе явились обязательным подтверждающим тестом ввиду высокой специфичности данного иммунологического маркера в диагностике целиакии. В 2020 г. ESPGHAN опубликовал обновленные рекомендации, пересмотревшие и упростившие диагностический алгоритм [3]. Генетическое тестирование было исключено из обязательных диагностических мероприятий ввиду вновь полученных данных о том, что при концентрации tTG IgA ≥ 10 норм и положительном титре ЕМА наличие HLA-DQ2/DQ8 не увеличивало диагностическую ценность комплексного обследования. Безбиопсийный протокол был распространен и на бессимптомных детей при аналогичных результатах серологического исследования.

Полученные нами данные полностью соотносятся с результатами ранее выполненных Европейских исследований и подтверждают статистически значимую высокую положительную корреляцию между концентрацией антител к тканевой трансглутаминазе IgA у детей с нормальной концентрацией общего IgA в сыворотке крови и стадией атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом согласно классификации Marsh – Oberhuber. Это определяет возможность применения протокола диагностики целиакии без выполнения

биопсии, утвержденного ESPGHAN в 2020 г. Ранее полученные сотрудниками ДГКБ им. З.А. Башляевой данные в отношении максимально высокой концентрации tTG IgA у детей раннего и дошкольного возраста в дебюте целиакии [4], позволяют рассматривать данные возрастные группы как целевые для использования безбиопсийного подхода при диагностике целиакии. С одной стороны, данный протокол диагностики позволит сократить выполнение инвазивных исследований у детей младшего возраста, не уменьшая эффективность первичной диагностики глютенковой энтеропатии. С другой стороны, отказ от выполнения эндоскопического исследования ограничивает возможность своевременной диагностики сопутствующей целиакии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, эозинофильный эзофагит, рефлюкс-эзофагит) и может являться фактором, снижающим уверенность родителей в окончательном диагнозе и, соответственно, нарушающим комплаенс в отношении строгой пожизненной безглютеновой диеты. Данные обстоятельства должны быть приняты во внимание гастроэнтерологом и обсуждены с родителями пациента.

Результаты нашего исследования определяют особое внимание к необходимости комплексной диагностики целиакии с одновременной оценкой клинических данных, результатов серологического исследования, патоморфологических изменений и данных генетического исследования. Выявление атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом, являющейся важным критерием диагностики целиакии, не обладает стопроцентной специфичностью. Аналогичная гистологическая картина может наблюдаться при различных инфекционных заболеваниях, включая хеликобактерную инфекцию, паразитарных инвазиях, пищевой аллергии, дебюте воспалительных заболеваний кишечника, первичных иммунодефицитных состояниях с поражением ЖКТ [15]. В нашей работе 16 детей (0,4%) продемонстрировали наличие атрофической энтеропатии в стадии Marsh 2–3 в отсутствие целиакии при нормальной концентрации антител к тканевой трансглутаминазе. С другой стороны, при комплексной оценке результатов обследования пациентов с глютензависимыми жалобами возможно выявление случаев потенциальной целиакии, когда серопозитивность не сопровождается типичными гистологическими изменениями, но имеет четкую иммунологическую и клиническую динамику на фоне безглютеновой диеты [16]. В нашем исследовании доля таких пациентов составила 2,2%. ■

Литература

1. Секреты патогенеза целиакии / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2024. № 4. С. 30–36.

2. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей / Н.А. Аверкина [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2025. Т. 22, № 4. С. 495–522.
3. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2020. Vol. 70, No.1. P. 141–156.
4. Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 11. С. 169–176.
5. Marsh M. Mucosal pathology in gluten sensitivity. Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 136–191.
6. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1999. Vol. 11, No. 10. P. 1185–1194.
7. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma [et al.] // United European Gastroenterol Journal. 2019. Vol. 7, No. 5. P. 583–613.
8. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report / K. Giersiepen [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 2. P. 229–241.
9. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease // Journal of Clinical Gastroenterology. 2003. Vol. 36, No. 3. P. 219–221.
10. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? / C.C. Barker, C. Mitton, G. Jevon, T. Mock // Pediatrics. 2005. Vol. 115, No. 5. P. 1341–1346.
11. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study / A. Mubarak [et al.] // World Journal of Gastroenterol. 2012. Vol. 18, No. 32. P. 4399–4403.
12. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease / W. Dieterich [et al.] // Nature Medicine. 1997. Vol. 3, No. 7. P. 797–801.
13. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease / S. Sulkanen [et al.] // Gastroenterology. 1998. Vol. 115, No. 6. P. 1322–1328.
14. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 1. P. 136–160.
15. Seronegative Villous Atrophy in Children: Clinical and Immunohistochemical Features / R. Mandile [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2021. Vol. 72, No. 2. P. 282–287.
16. Clinical outcomes of potential coeliac disease: a systematic review and meta-analysis / M.G. Shiha [et al.] // Gut. 2024. Vol. 73, No. 12. P. 1944–1952.

Е.В. Неудахин, д-р мед. наук, профессор, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНОБИОЛОГИИ И ХРОНОТЕРАПИИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

*Всеи человеческой жизнью управляет гармония и ритм.
Платон – греческий философ
(IV в. до н. э.)*

*В числе основных законов мира необходимо признать закон
периодичности или ритма.*

В.М. Бехтерева

Ключевые слова: дети, биоритмы, десинхроноз, хронобиология, хрономедицина, хронотерапия

Keywords: children, biorhythms, desynchronization, chronobiology, chronomedicine, chronic therapy

Резюме. В лекции коротко изложены общие представления о биоритмах организма, хронобиологии и хрономедицине, истории развития указанных направлений. Большое внимание уделено альтернативному взаимодействию адаптивных реакций в формировании биоритмов на различных иерархических уровнях. Обоснована необходимость учета биоритмов при разработке методов профилактики и лечения различных заболеваний у детей. Представлены литературные и собственные данные об эффективности использования в работе педиатров хронотерапии, обеспечивающей индивидуальный подход к лечению больных. Большое внимание уделено хронотерапии онкозаболеваний, повышающей эффективность применения цитостатиков при более низкой их дозе. На основании обзора литературы и данных собственных исследований складывается впечатление о схожем (ассоциированном с хроническим стрессом) характере патогенеза атеросклеротического и онкологического процессов, что представляет большой научный и практический интерес.

Summary. The lecture briefly outlines general ideas about the biorhythms of the body, chronobiology and chronomedicine, and the history of the development of these areas. Much attention is paid to the alternative interaction of adaptive reactions in the formation of biorhythms at various hierarchical levels. The need to take biorhythms into account when developing methods for the prevention and treatment of various diseases in children is substantiated. The literature and our own data on the effectiveness of the use of chronotherapy in the work of pediatricians, which provides an individual approach to the treatment of patients, are presented. Much attention is paid to chronotherapy of oncological diseases, which increases the effectiveness of the use of cytostatics at a lower dose. Based on a review of the literature and data from our own research, we get the impression that the pathogenesis of atherosclerotic and oncological processes is similar (associated with chronic stress), which is of great scientific and practical interest.

Для цитирования: Неудахин Е.В. Актуальные проблемы хронобиологии и хронотерапии в практической педиатрии // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 37–44.

For citation: Neudakhin E.V. Actual problems of chronobiology and chronotherapy in practical pediatrics // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 37–44. (In Russ.)

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИСТОРИИ ХРОНОБИОЛОГИИ

О ритмическом характере изменений в природе было известно давно. На периодичность изменений в окружающем мире указывал в своих трудах Аристотель. Он обращал внимание на смену дня и ночи, сезонов года, лунные циклы. Его ученик Андростен (325 г. до н. э.) впервые отметил суточное движение листьев у растений (сужение в ночное время и увеличение с восходом солнца). Суточная периодичность движения листьев была позднее подтверждена французским астрономом де Мероном. Карл Линней (1745) на основании изучения движения листьев и лепестков растений в зависимости от времени суток предложил идею о выделении «цветочных часов», с помощью которых можно определять время суток.

Греческий врач Герофил за 300 лет до н. э. отмечал, что частота пульса у здоровых людей меняется в течение дня. В трудах Гиппократов, а затем Авиценны сообщается о сезонной цикличности человеческих заболеваний. Древнекитайские целители отмечали различную, зависящую от времени суток, чувствительность органов человеческого тела к воздействию иглокалывания. Согласно традиционной китайской медицине «жизненная энергия» челове-

ка циркулирует по всему организму, совершая кругооборот в течение суток. При этом максимальная активность органов возникает в разное время (табл. 1).

Впоследствии эти данные подтверждались многократно. Результаты длительных исследований многими авторами позволили окончательно установить эндогенную природу циркадианных ритмов растений, животных и человека, ассоциированную с вращением Земли вокруг своей оси.

Постепенное накопление фактического материала, последующие целенаправленные исследования в области биологических ритмов привели к необходимости использования полученных знаний в практическом здравоохранении. В связи с этим стал актуален призыв А. Йореса (1935) прекратить в медицине заниматься «привычным трехразовым идиотизмом» при назначении лекарственных препаратов.

Наиболее активное развитие хронобиологии и хрономедицины началось в середине XX века. Большой вклад в развитие этого направления внесли Ф. Халберг из США, а также наши отечественные ученые: Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, В.П. Казначеев, Ю.А. Романов, Д.Г. Губин, С.М. Чибисов и др. В это же время изучением вопросов хрономедицины стали заниматься и сотрудники кафедры

Таблица 1.

Часы максимальной активности органов (по традиционной китайской медицине)	
5–7	Толстый кишечник
7–9	Желудок
9–11	Поджелудочная железа, селезенка
11–13	Сердце
13–15	Тонкий кишечник
15–17	Мочевой пузырь
17–19	Почки
19–21	Сексуально-сосудистая система
21–23	Тройной согреватель
23–1	Желчный пузырь
1–3	Печень (анаболические процессы)
3–5	Легкие (обструкция)

госпитальной педиатрии под руководством В.А. Таболина и Ю.Е. Вельтищева. На кафедре исследовались биоритмы деятельности коркового и мозгового слоя надпочечников при актуальных заболеваниях, методы хронодиагностики и хронотерапии некоторых заболеваний и обменных нарушений у детей разного возраста, в том числе и у новорожденных.

С 1982 г. в СССР регулярно стали проводиться конференции по хронобиологии и хрономедицине с приглашением выдающихся иностранных ученых. В 1990 г. на III Всесоюзной конференции мне посчастливилось познакомиться с одним из основателей учения о хронобиологии Францем Халбергом, которого заинтересовал мой доклад «Суточный ритм изменений липидов крови при гипотрофии у детей раннего возраста».

К сожалению, в начале XXI века активность исследований проблем хронобиологии и хрономедицины в педиатрии значительно снизилась. В настоящее время в медицинской литературе стало заметно меньше работ по указанной проблематике. В.А. Таболин в последние годы своей жизни сожалел, что сотрудниками нашей кафедры так и не была написана монография, отражающая проблемы биологических ритмов в детском возрасте.

Основная цель этой лекции – привлечь внимание молодых ученых, врачей-педиатров, студентов педиатрических факультетов к этой актуальной проблеме, так как ритмичность биологических процессов – фундаментальное свойство живой материи, а гармония биоритмов на разных иерархических уровнях является сущностью их здоровья. С помощью биоритмов осуществляется координация физиологических функций организма с ритмами окружающей среды.

ЗНАЧИМЫЕ ВОПРОСЫ БИОРИТМОЛОГИИ

Под влиянием постоянно повторяющихся воздействий факторов внешней среды, формирующих экзогенные ритмы, в процессе эволюции в живых системах возникли структурно-функциональные организации, осуществляющие эндогенные ритмы. Учитывая эволюцию раз-

вития живых организмов, можно предположить, что первоначально сформировались клеточные, метаболические биоритмы, «базовые» по своей сущности. В дальнейшем, в ходе эволюционного развития усложнения организмов формировались «надстроечные» биоритмы, связанные с поэтапным включением регуляторных систем: цитокиновой, иммунной, эндокринной, вегетативной, нервной. В результате естественного отбора эндогенные биоритмы закрепились в геноме.

Благодаря биоритмам обеспечивается внутреннее движение, развитие организма, его устойчивость к воздействию факторов окружающей среды. Это осуществляется за счет постоянного взаимодействия альтернативных процессов, в первую очередь катаболических и анаболических (Б.С. Алякринский, С.И. Степанова, 1985; И.Е. Оранский, 1988). Альтернативное взаимодействие процессов является источником развития адаптационно-компенсаторных механизмов, причиной формирования биоритмов. В основе описанных явлений лежит закон «единства и борьбы противоположностей», который, по нашему мнению, следует трактовать как «закон альтернативного взаимодействия», т. к. не логично признавать «борьбу» между вдохом и выдохом, систолой и диастолой, обеспечивающих жизненно важные функции. Исследование биоритмов позволяет оценивать реактивность, функциональное состояние и адаптогенность организма.

Изучением биоритмов живых систем, их связи с ритмами, существующими в природе, занимается относительно недавно возникшая наука хронобиология, составной частью которой является хрономедицина. Последняя с помощью использования хронобиологических параметров в основном решает задачи, связанные с улучшением диагностики, профилактики и лечения патологических состояний у людей (Ф.И. Комаров, 1989).

В настоящее время в человеческом организме обнаружено более 500 биоритмов на различных структурных уровнях: клеточном, тканевом, органном, организменном (А.М. Воложин, Ю.К. Субботин, 1998). Они характеризуются широким диапазоном периодов – от миллисекунды до нескольких лет. В связи с этим различают низко-, средне- и высокочастотные биоритмы (F. Halberg, 1969). К низкочастотным относятся биоритмы с периодами больше 3 суток. Среди низкочастотных наиболее часто учитываются месячные и сезонные биоритмы. Так, типы темперамента человека, по Гиппократу, ассоциируются с сезонами его рождения: сангвиник (весна и осень), холерик (лето), флегматик (весна), меланхолик (лето и зима). Среднечастотные ритмы – это ритмы от 0,5 часов до 3 суток. Они делятся на ультрадианные (от 0,5 ч. до 20 ч.), циркадианные (от 20 ч. до 28 ч.), инфрадианные (от 28 ч. до 3 суток). К высокочастотным относятся биоритмы с периодами меньше 0,5 ч. (ЧСС, зубцы ЭКГ, ЭЭГ и т. д.).

Ведущее место среди биоритмов занимает циркадианный (лат. *circa* – около, *dies* – день) – суточный ритм с периодом около 24 ч., обусловленный сменой дня и ночи в результате вращения Земли вокруг оси. В период зарождения жизни на Земле длительность суток составляла 8 ч., в период образования многоклеточных организмов – 16 ч., в начале фанерозоя – 22 ч., в настоящее время – 24 ч. Следовательно,

вращение Земли замедляется. Смена света и темноты воспринимается сетчаткой глаза. Это вызывает активацию эпифиза с последующей стимуляцией гипоталамуса, гипофиза, желез внутренней секреции, рабочих органов. Ключевую роль в регуляции суточного ритма играют вегетативная нервная система и железы внутренней секреции (Ю.А. Романов, 1975; К.М. Смирнов, 1980). В дневные часы более высока активность симпатико-адреналовой системы, обеспечивающей энерготропные реакции организма. В период ночного сна отмечается уменьшение активности симпатико-адреналовой системы и увеличение вагоинсулярной, реализующей трофотропные процессы. Регуляторными системами суточных биоритмов являются супрахиазматические ядра гипоталамуса и мелатонин, продуцируемый эпифизом из триптофана (В.А. Таболин и соавт., 1969; Ю.А. Романов и соавт., 1975; Р.М. Баевский, 1976; Р.М. Заславская, 1991).

С помощью энерготропных реакций происходит энергетическое обеспечение адаптационно-компенсаторных механизмов организма. Это реализуется за счет усиления катаболических процессов. Энерготропная система осуществляет приспособление организма к действию факторов окружающей среды, поддерживает физическую и трудовую деятельность. Она вызывает угнетение воспалительных процессов и снижение активности иммунологических реакций.

Трофотропные реакции преобладают при ваготонии, повышенном образовании инсулина, минералокортикоидов и других гормонов, обладающих анаболическим действием. Индукция анаболических процессов способствует накоплению, «депонированию» энергии в организме, повышению активности воспалительных реакций (провоспалительный эффект), стимуляции иммунной системы и увеличению предрасположенности к аллергическим реакциям. Обмен одного из основных трофотропных биологически активных веществ – ацетилхолина тесно связан с обменом гистамина. Под влиянием последнего повышается тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В физиологических условиях отмечается синергичное действие энерготропной и трофотропной систем. Повышение активности одной из них по закону альтернативного взаимодействия уравнивается нарастанием активности другой. Однако это равновесие между указанными системами очень динамично. Оно имеет свой ритм и свой колебательный контур, характеризующийся преобладанием в определенное время суток энерготропной или трофотропной активности (А.М. Вейн, 1998; Е.В. Неудахин, И.Г. Морено, 2016).

Расогласование околосуточных ритмов (десинхроноз) является одним из факторов развития патологических процессов в организме. Десинхроноз рассматривается как предвестник болезни. Состояние биоритмов – наиболее чувствительный маркер возникающих функциональных изменений. Поэтому определение функциональных параметров в течение суток необходимо для углубления представлений о патогенезе заболеваний, улучшения ранней и дифференциальной их диагностики, для усовершенствования их лечения.

Изучение циркадианных ритмов открывает широкие возможности для лучшего познания функциональных

особенностей растущего детского организма в норме и при патологии. Прежде чем оценить нарушения биоритмов в условиях патологии, необходимо определить нормальный колебательный контур той или иной функции в здоровом организме. Однако физиологическая незрелость ряда органов и систем ребенка, иммунологическая нестабильность, высокая напряженность механизмов обновления и дифференцировки тканей, лабильность процессов возбуждения и торможения обуславливают неустойчивость циркадианных ритмов у детей. В каждом возрастном периоде имеются свои особенности поддержания процессов адаптации и гомеостаза, своя специфика обмена веществ, обеспечивающая оптимальное для роста соотношение пластических и биоэнергетических реакций, фаз ассимиляции и диссимиляции. С уменьшением возраста детей нарастает преобладание процессов анаболизма над процессами катаболизма (Ю.Е. Вельтищев, 1983; В.А. Таболин, В.П. Лебедев, 1996).

Суточные ритмы появляются еще до рождения ребенка. Так, максимальная частота сердечных сокращений у здорового плода определяется в 14 ч., в то время как при хронической гипоксии в этот час она минимальная. Следовательно, по сердечному ритму можно судить о состоянии плода (К.И. Григорьев, 1998). Суточные ритмы синтеза кортикостероидов у плода не определяются. У них преобладает активность анаболических процессов, биоэнергетическое обеспечение которых осуществляется за счет материнских гомеостатических механизмов. Ребенок рождается перегруженным материнскими гормонами, что препятствует становлению его эндокринной системы, принимающей участие в координации циркадианных ритмов многих систем организма. К 4-му дню разрушаются материнские гормоны и снижается уровень кортикостероидов ребенка, повышение которого было связано с родовым стрессом. С этого времени начинается перестройка эндокринной системы новорожденного, способствующая постепенному формированию циркадианных ритмов. Так, в первые две недели в результате эндогенного торможения АКТГ и инволюции фетальной зоны коры надпочечников, вызванных у новорожденных материнскими и «стрессовыми» гормонами, отмечаются незначительные суточные колебания кортикостероидов. Пик их экскреции смещен к 16–20 ч. Циркадианный ритм деятельности коры надпочечников, подобный ритму взрослых, у здоровых доношенных новорожденных устанавливается ко 2–3-й неделе жизни. У недоношенных ритмическая деятельность надпочечников восстанавливается позднее (как правило, больше чем через 3 недели).

При исследовании суточного ритма функции коры надпочечников у детей установлено, что максимальная экскреция кортизола с мочой определяется в утренние часы (6–10 ч.), относительная стабилизация – в полдень, выраженное уменьшение – в вечернее и ночное время. Минералокортикоиды в основном синтезируются вечером и ночью (В.А. Таболин и соавт., 1969).

Гормоны коры надпочечников оказывают значительное влияние на показатели гемограммы: при повышении уровня глюкокортикоидов возникают лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз, при увеличении concentra-

ции минералокортикоидов – лимфоцитоз, эозинофилия. Максимальное количество лейкоцитов в крови у здоровых детей отмечается с 9 до 12 ч. и в 21–22 ч. Содержание гемоглобина наиболее высокое в интервале времени от 15 до 18 ч., а наиболее низкое – 9 ч. Количество эритроцитов минимально с 15 до 18 ч., максимально в 3–6 ч. Содержание ретикулоцитов наибольшее в 6 ч., наименьшее в 9 ч. Количество тромбоцитов уменьшается в вечернее и ночное время, особенно с 3 до 6 ч., а максимально увеличивается в 9–12 ч., т. е. процесс образования тромбоцитов наиболее активен в утренние часы, а процесс их разрушения – в ночное время. Следовательно, с помощью показателей гемограммы можно косвенно судить о функции коры надпочечников, о состоянии адаптационно-компенсаторных реакций организма (Л.Х. Гаркави и соавт., 1996).

При всех патологических процессах в организме отмечаются нарушения временной организации физиологических функций, глубина которых коррелирует с тяжестью заболевания. В связи с этим возникает необходимость применения лекарственных препаратов с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию. Одинаковые дозы препаратов, вводимые в разное время суток, вызывают разный по силе, а иногда и по качеству эффект (М.В. Березкин, 1982; F. Halberg et al., 1973).

ХРОНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

К настоящему времени накопилось большое количество медикаментозных средств, используемых в медицине. Как правило, в медицинских учреждениях лекарства применяются без учета суточного ритма. В основном используется традиционная схема назначения препаратов «по одной таблетке 3 раза в день». И все-таки в последние годы хронофармакологический подход к лечению заболеваний получает все более широкое признание, т. к. он отражает современный принцип индивидуальной, эффективной и безопасной лекарственной терапии конкретного больного. Хронофармакология, изучающая (преимущественно в эксперименте) влияние лекарственных веществ на биоритмы организма и их эффективность в зависимости от времени введения, является основой для хронотерапии – направления медицины, занимающегося лечением больных людей с учетом хронобиологических закономерностей. При хронотерапии используются имитационный и превентивный (профилактический) методы применения лекарственных препаратов, а также метод «навязывания» ритма.

Среди лекарственных препаратов, применяемых с учетом суточного ритма, наибольшее внимание привлекают кортикостероиды. Именно для терапии этими гормонами был разработан метод имитации (назначение кортикостероидов в соответствии с естественным суточным ритмом их секреции и экскреции). Если глюкокортикоиды применяют вне акрофазы, особенно в вечерние и ночные часы, то это ведет к усилению их катаболического эффекта, уменьшению массы тела и массы надпочечников, к резкому нарушению суточного ритма деятельности коры надпочечников (Ю.Е. Вельтищев и соавт., 1969; В.А. Таболин и соавт., 1972; A. Reinberg, 1983).

При лечении кортикостероидами отмечается противоположная направленность действия кортизола и альдостерона, являющихся антагонистами. Активность минералокортикоидов (провоспалительных гормонов) может быть подавлена введением во вторую половину дня адекватной дозы глюкокортикоидов (противовоспалительных гормонов). Необходимо иметь в виду, что период полураспада глюкокортикоидных препаратов 90 мин у гидрокортизона, 3 ч. – у преднизолона.

При заместительной терапии глюкокортикоиды назначаются в утренние часы (6–7 ч.). При этом имитируется суточный ритм синтеза кортизола и учитывается время наибольшей потребности в нем организма ребенка. При инфекционно-аллергических, аутоиммунных заболеваниях, в зависимости от степени активности воспалительного процесса и типа реакции коры надпочечников, глюкокортикоиды применяются в утренние и предобеденные часы (в 7, 10, 13 ч., если определяется дисфункция коры надпочечников, – уменьшение секреции кортизола при нормальном образовании минералокортикоидов). Обычно такая схема применяется при III степени активности ревматизма и тяжелой форме острого неревматического кардита, а также при диффузных болезнях соединительной ткани. Суточная доза преднизолона варьирует от 0,8 до 1,5 мг/кг массы. Более высокие дозы назначаются в утренние часы. В некоторых случаях время приема преднизолона удлиняется до 17 и даже до 19, 21 ч. Назначение преднизолона в вечерние часы рекомендуется при выраженных проявлениях гиперальдостеронизма (признаки дискортицизма: уменьшение секреции кортизола при значительном усилении образования минералокортикоидов). Дискортицизм коры надпочечников определяется в основном при нефротической форме гломерулонефрита. В этих случаях необходимо не только устранение дефицита кортизола в утренние часы, но и подавление воспалительной реакции организма, обусловленной накоплением минералокортикоидов. На втором восстановительном этапе проводится уменьшение суточной дозы преднизолона по 2,5–5 мг 1 раз в 5–7 дней, начиная с вечерних часов. При достижении поддерживающей (физиологической) дозы (0,4 мг/кг массы) препарата темп уменьшения суточной дозы замедляется. Поддерживающую дозу применяют только в утренние часы.

При состояниях, требующих проведения интенсивной терапии или реанимационных мероприятий, глюкокортикоиды применяются в любое время суток. При этих состояниях предпочтение следует отдавать гидрокортизону – препарату с выраженным гемодинамическим эффектом и с коротким периодом полураспада. Если глюкокортикоиды при необходимости вводятся вечером или ночью, то в связи с угнетением продукции АКГГ рекомендуется повторить их введение в утренние часы (В.А. Таболин, В.П. Лебедев, 1986).

В лечебной практике чаще приходится пользоваться превентивным методом хронотерапии. Согласно методу проводится определение акрофазы (максимальной амплитуды) параметров, характеризующих выраженность патологических изменений в организме, а затем в пери-

од акрофазы или за несколько часов до нее назначаются необходимые лекарственные препараты.

На основании вышеизложенных сведений о суточном ритме продукции провоспалительных и противовоспалительных гормонов можно предположить, что нестероидные противовоспалительные препараты оказывают более выраженный эффект во второй половине дня и вечером. Данные литературы подтверждают это предположение. Так, у больных с ревматоидным артритом при введении индометацина в указанное время быстрее купируется болевой синдром и нормализуется температура тела. Если при ревматоидном артрите акрофаза температуры тела отмечается в интервале от 12 до 18 ч., а боли наиболее выражены вечером, то индометацин, согласно превентивной схеме хронотерапии, рекомендуется назначать в 12 ч. Если боли возникают ночью, то препарат следует применять в 19 ч. (В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, 1985). По данным Ю.Е. Вельтищева и соавт. (1995), однократное назначение нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена) детям с гломерулонефритом за 1–2 ч. до акрофазы трансамидиназы способствует повышению их эффективности и значительно уменьшению побочных проявлений.

В связи с тем, что гистамин с помощью гистидиндекарбоксилазы синтезируется вечером, а разрушается с помощью диаминооксидазы (гистаминазы) утром, наиболее высокая его активность отмечается в вечерние и ночные часы. Максимальная концентрация гистамина в крови определяется с 21 до 24 ч. (А. Reinberg, 1976). Следовательно, чувствительность организма к гистамину повышается в период снижения уровня глюкокортикоидов, а уменьшается в период увеличения концентрации минералокортикоидов, ацетилхолина. Суточный ритм изменений гистамина в организме указывает на необходимость назначения антигистаминных препаратов во вторую половину дня и вечером (в 15–16 ч. и в 19–21 ч.). Стабилизаторы клеточных мембран лаброцитов активнее влияют на аллергические и воспалительные процессы во второй половине дня (после 16 ч.). Витамин В6, являющийся кофактором диаминооксидазы и гистидиндекарбоксилазы в качестве антигистаминного препарата должен применяться только утром (до 8 ч.).

В многочисленных экспериментальных работах по онкологии указывалось, что цитостатики, назначаемые в одинаковых дозах, но в разное время суток, оказывают разный антибластический эффект. Это зависит от суточной чувствительности к ним опухолевых клеток. В исследованиях была доказана необходимость применения цитостатических препаратов в те часы суток, когда большая часть опухолевых клеток находится в фазе митотического цикла (М.В. Березкин, 1977). В это время отмечается не только наибольшая чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам, но и более низкая чувствительность к ним нормальных клеток, в связи с чем уменьшается их токсическое воздействие. Максимальная резистентность организма к токсическому действию цитостатиков отмечается в часы максимального уровня кортизола в плазме крови.

При развитии опухоли у человека нарушение биологических ритмов возникает не только в поврежденном

органе, но и в других органах и системах организма. При этом деление здоровых клеток происходит, как правило, один раз в сутки, преимущественно в ранние утренние часы, в то время как деление раковых клеток – 2–3 раза в вечерние и ночные часы. Для опухолевых клеток характерен еще и десинхроноз (В.М. Ковальзон, В.Б. Дорохов, 2013).

Наиболее высокая чувствительность к цитостатическим препаратам определяется после 16 ч. Установлено, что чувствительность злокачественных новообразований к действию глюкокортикоидов и цитостатиков в условиях темноты повышается в несколько раз. В качестве простого и очень доступного критерия для выбора времени назначения цитостатика у конкретного онкологического больного можно использовать акрофазу температуры тела, т. к. максимальная амплитуда температуры тела указывает на повышенную митотическую активность в опухолевых клетках (Г.С. Васильева, 1994; Е.Н. Сухина и соавт., 2012).

В литературных источниках сообщается о более благоприятном течении злокачественных опухолей в условиях искусственного уменьшения освещенности. При этом у больных улучшается состояние иммунитета, липидного и других видов обмена. Эффективность лучевой терапии значительно выше, если она проводится на пике температуры опухоли (Ф. Халберг и соавт., 1998; Е.Д. Шишко и соавт., 2010; Е.Н. Сухина и соавт., 2012).

В последние годы большое внимание уделяется биологическим часам, которые на уровне молекулярной организации представляют собой особую группу циркадианных генов и их белковых продуктов. Содержание циркадианных белков в клетке изменяется в зависимости от фазы суточного цикла, стадии клеточного деления. При учете этих параметров появляется возможность для оптимального применения цитостатиков (Е.Д. Шишко и соавт., 2010). В обзоре Е.Д. Шишко и соавт. (2010) подчеркивается, что при опухолевых процессах циркадианные гены вовлечены в генотоксический стресс. Это объясняет единую природу развития раковых и атеросклеротических процессов (А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, 2014; Е.В. Неудахин, А.Г. Притыко, 2021).

Важную роль в патогенезе онкологических заболеваний играют микроРНК, регулирующие генетическую экспрессию, в связи с чем они могут подавлять или активировать опухолевой рост. Так, в качестве биомаркера при лечении β -клеточного рака рекомендуется определение уровня экспрессии микроРНК-155, а в качестве индикатора неблагоприятного прогноза у онкологических больных – определение уровня экспрессии микроРНК-21. Безусловно, указанные (и, возможно, другие, пока неизвестные) микроРНК могут быть использованы для оценки состояния онкологических больных, выбора времени назначения цитостатинов, проведения персонализированных мероприятий (М.Н. Калинин, Н.Е. Щеглова, 2021).

Анальгетирующие препараты более эффективны во вторую половину дня. Так, например, максимальный обезболивающий эффект лидокаина при кариесе зубов отмечается при его применении в 14 ч., а мепиридина и морфина – при введении в 21 ч.

Превентивные схемы хронотерапии широко используются при назначении гипотензивных препаратов. У большинства детей с первичной артериальной гипертензией наиболее высокое артериальное давление отмечается в период с 12 до 18 ч. В основе патогенеза первичной артериальной гипертензии лежит функциональное нарушение вегетативной регуляции сосудистого тонуса по симпатико-тоническому типу, связанное с гиперреактивностью гипоталамуса. Эти изменения обуславливают гиперкинетический тип кровообращения, а также нередко возникающие у детей симпатико-адреналовые кризы. В связи с вышеизложенным при первичной артериальной гипертензии патогенетически оправдано применение β -адреноблокаторов. Эффективность последних более выражена при назначении в утренние часы. У детей с гипокINETическим типом кровообращения при наличии гипертрофии миокарда (обычно у детей с вторичной артериальной гипертензией) могут быть использованы ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, блокаторы кальциевых каналов. По данным литературы, антагонисты кальция активнее действуют в первой половине дня, а ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента – во второй.

Превентивная схема хронотерапии артериальной гипертензии особенно эффективна в тех случаях, когда определен гипотензивный препарат назначается до наступления акрофазы артериального давления. Этот метод, разработанный Р.М. Заславской (1991) для лечения гипертонической болезни у взрослых, безусловно, может быть использован в педиатрической практике. Согласно рекомендациям автора у больного в течение трех дней каждые три часа определяется артериальное давление, после чего устанавливается время его максимального повышения (акрофаза) и затем за 1,5–2 ч. до наступления этого времени 1 раз в сутки в дозе, составляющей 50–70% суточной, назначается гипотензивное средство с учетом типа кровообращения.

При исследовании гемостаза как в физиологических, так и патологических условиях отмечается выраженная его суточная вариабельность. У больных с различной патологией (ревматизмом, декомпенсированными пороками сердца, хроническим пиелонефритом, сахарным диабетом, хирургическими заболеваниями), независимо от возраста, определяются однотипные изменения суточного ритма показателей гемостаза: повышение активности свертывающей системы крови в период с 18 до 6 ч. (особенно с 22 до 3 ч.) (Р.Т. Агзамова, 1993; Е.У. Тулемесов и соавт., 1995; Р.М. Заславская, 1996). Введение гепарина в 20 и 24 ч., а курантила однократно в 20 ч. способствует устранению десинхроноза суточных ритмов основных параметров гемостаза. В то время как при традиционной терапии этими препаратами явления десинхроноза не устраняются. Вместо стандартного гепарина лучше использовать фраксипарин, который обладает пролонгированным действием, имеет меньше побочных эффектов (не усиливает агрегацию тромбоцитов, не уменьшает их содержание в крови, не снижает уровень антитромбина III в сыворотке крови). Его следует вводить 1 раз в сутки в 16 ч. У больных сахарным диабетом, осложненным нефропатией, получавших трентал или аспирин ме-

тодом хронотерапии (1 раз в 20–22 ч.), терапевтический эффект более выражен, чем у подобных больных, получавших эти препараты по традиционной схеме.

У здоровых детей и взрослых проходимость бронхов днем более высокая, чем ночью. Она находится в прямой зависимости от глюкокортикоидной активности коры надпочечников. При бронхиальной астме сопротивление бронхов минимальное в 12 ч., максимальное – в 23–24 ч., что связано с повышенной чувствительностью рецепторного аппарата бронхов к ацетилхолину и гистамину. Пролонгированные β -адреномиметики, препараты теофиллина, ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид и др.), по данным Г.Б. Федосеева и З.Я. Дегтяревой (1984), целесообразно назначать в утренние часы.

Для хронической гастродуоденальной патологии у детей (в первую очередь язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозивного гастродуоденита) характерно повышение секреции и кислотности желудочного сока, особенно выраженное в ночное время. К основным биологически активным веществам, вызывающим желудочную гиперсекрецию, относятся ацетилхолин и гистамин, которые, воздействуя соответственно на М-холинорецепторы и гистаминовые H₂-рецепторы, способствуют выделению соляной кислоты и ферментов. Поэтому при названных заболеваниях патогенетически обоснованы антацидные и антисекреторные (М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов) препараты. Антациды, безусловно, должны назначаться в течение дня и обязательно на ночь, М-холинолитики и блокаторы H₂-гистаминорецепторов 1 раз вечером в 19–20 ч. Вентер, обладающий выраженной репаративной активностью, целесообразно применять во второй половине дня, лучше в два приема.

Язвенная болезнь является наиболее ярким представителем заболеваний с сезонной периодичностью обострений. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обострения наиболее часто отмечаются осенью и весной, при язвенной болезни желудка – летом. Эти сведения необходимо учитывать при проведении противорецидивного лечения. У больных язвенной болезнью в весенние месяцы усиливается секреция гистамина, серотонина, инсулина, кортизола; в летние – повышается продукция гастрина, адреналина, норадреналина, увеличивается активность ацетилхолинэстеразы, но ограничивается образование кортизола и инсулина; в осенние – снижается синтез гистамина, серотонина, адреналина, норадреналина и уменьшается активность ацетилхолинэстеразы. Следовательно, весной отмечается выраженная напряженность регуляторных механизмов, а осенью – их угнетение. На основании этих данных можно прийти к заключению: для предупреждения обострений язвенной болезни весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов (циметидина, фамотидина, ренитидина и др.) 1 раз на ночь, осенью – назначение блокаторов М-холинорецепторов (гастроцепина и др.) 1 раз на ночь.

При железодефицитной анемии у детей максимальное количество эритроцитов определяется в 6 ч., минимальное – в 18 ч., наиболее высокий уровень гемоглоби-

на, ретикулоцитов и сывороточного железа отмечается также в 6 ч., наиболее низкий – ночью. Установлено, что в утренние часы резко снижена биосинтетическая активность эритроидных клеток костного мозга. В связи с этим железо плохо усваивается для образования гемоглобина и амплитуда его содержания в крови увеличивается. Вечером (в 21–24 ч.) концентрация сывороточного железа на 16–30% ниже, чем утром (в 8–12 ч.). Железо лучше всего всасывается и усваивается в вечерние часы. Железо, абсорбируемое в первой половине дня, не утилизируется, а способствует развитию побочных эффектов. Препараты железа, применяемые для лечения железодефицитной анемии, должны назначаться только во второй половине дня, а мясо, из которого хорошо усваивается железо, – в первой.

Очень интересны в практическом плане сведения о хронотерапии мочегонными препаратами. При сердечной недостаточности прием фуросемида в 10 ч. вызывает в основном диуретический эффект, в 13 ч. – натрийуретический, в 17 ч. – калийуретический (Н.Л. Асланян, Р.А. Багдасарян, 1977). Отмеченные хронотерапевтические эффекты фуросемида довольно часто и с успехом мы используем для коррекции водно-электролитных нарушений при различных патологических состояниях у детей. Калийсберегающие диуретики, относящиеся к группе антагонистов альдостерона (альдактон, верошпирон), должны применяться только в вечерние часы (в 18–22 ч.).

По данным наших исследований (Е.В. Неудахин, 1992), было доказано, что в генезе гипотрофии у детей раннего возраста определяющее значение имеет хроническая стрессовая реакция организма. В пользу данного заключения свидетельствует состояние вегетативного гомеостаза: при I и II степени гипотрофии определяется нарастающая симпатикотония и усиливающаяся активность центрального контура регуляции, при III степени – децентрализация регуляции с переходом на автономные ее уровни. Кроме того, у большинства детей с гипотрофией I и II степени установлена дисфункция коры надпочечников, характеризующаяся повышенным содержанием глюкокортикоидных фракций и пониженным – проминералокортикоидных. Такой тип реакции коры надпочечников, по нашему мнению, следует рассматривать как маркер хронической стрессовой реакции. При III степени гипотрофии, как правило, определяется гиподисфункция (истощение) коры надпочечников. Демонстрацией хронической стрессовой реакции организма при гипотрофии является переключение обмена веществ с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, что подтверждается обнаружением гиперлипидемии за счет увеличения концентрации триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов (экспериментальная модель хронической стрессовой реакции по Ф.З. Меерсону). На состояние хронического стресса указывают изменения спектра фосфолипидов, признаки нарушения антиоксидантной защиты и дестабилизации клеточных мембран, наличие гиперкоагуляционного синдрома и централизации кровообращения на фоне гипердинамической реакции миокарда.

В связи с тем, что при гипотрофии большое значение в развитии различных патологических изменений имеет хроническая стрессовая реакция, мы сочли необходимым включить в ее комплексную терапию препараты, обладающие стресслимитирующим эффектом. К числу таких препаратов, по данным Ф.З. Меерсона, относится β -адреноблокатор обзидан, который мы решили использовать при лечении детей с гипотрофией I и II степени. Эффективной оказалась доза обзидана, равная 0,5 мг/кг. Чувствительность к обзидану у детей с гипотрофией более высокая в утренние часы. При назначении его утром (1 раз) достоверно уменьшается симпатикотония, напряженность центрального контура регуляции, при назначении вечером положительной динамики не отмечается. На фоне лечения обзиданом у детей с гипотрофией быстрее увеличивается масса тела, повышается активность трофотропных процессов и антикоагулянтных реакций.

Следуя логике суточного ритма анаболических и катаболических реакций в организме, препараты, обладающие анаболическим действием, следует назначать во вторую половину дня и вечером. У детей с гипотрофией мы (Е.В. Неудахин, 1992) использовали комбинацию рибоксина с оротатом калия. Эти препараты повышают активность ряда ферментов цикла Кребса и стимулируют синтез нуклеотидов. Они назначались из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки в два приема во вторую половину дня на 1 месяц. У детей грудного возраста, получавших названные препараты, масса тела увеличилась в среднем на 680 + 38,6 г, у детей контрольной группы на 410 + 19,4 г ($p < 0,001$). Причем у детей основной группы достоверно увеличилась активность сукцинатдегидрогеназы ($p < 0,001$) и глицерофосфатдегидрогеназы ($p < 0,05$).

По рекомендации Г.Н. Сперанского для лечения гипотрофии широко используется внутривенное введение глюкозы с инсулином. Обычно она вводится в утренние часы. Однако, по нашим данным (Е.В. Неудахин и соавт., 1988), при введении глюкозы в утренние часы определяется ее недостаточная утилизация, о чем свидетельствует тенденция к снижению уровня триглицеридов в крови и увеличение отношения НЭЖК/ТГ до 0,52 (исходный показатель 0,41) через 3 часа после внутривенного введения 10% раствора глюкозы из расчета 10 мл/кг массы тела. При введении глюкозы в вечерние часы отмечается увеличение концентрации триглицеридов, уменьшение отношения НЭЖК/ТГ до 0,31 через 3 часа после внутривенного введения глюкозы, что указывает на более выраженную утилизацию глюкозы и более интенсивный липосинтез в указанное время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, по нашему мнению, методы хронотерапии еще не нашли широкого применения в педиатрии. Между тем именно они позволяют повысить эффективность лечения многих заболеваний при одновременном уменьшении доз применяемых препаратов. Это способствует уменьшению проявлений их побочных эффектов, удешевлению лечения. Хронотерапия обеспечивает индивидуальный подход к лечению больных, что особенно важно в педиатрии. Использование современных моле-

кулярно-генетических методов исследования углубляет представления о персонализированном обеспечении методов диагностики и профилактики возможных в будущем заболеваний. ■

Литература

1. Алякринский Б.С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе // Проблемы космической биологии: [сборник]. М.: Наука, 1983. Т. 46. 248 с.
2. Атеросклероз – дорога жизни от зачатия до старости / под ред. Е.В. Неудихина, А.Г. Притыко. М.: РадиоСофт, 2021. 264 с.
3. Баевский Р.М. Временная организация функций и адаптивно-приспособительная деятельность организма. Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М., 1976. С. 88–111.
4. Березкин М.В. Некоторые аспекты хронобиологии в медицине // Экспресс информация ВНИИМИ. Разд. Новости медицины и мед. техники. 1977. № 8. С. 3–63.
5. Березкин М.В. Хронотоксикология и резистентность организма. Хронобиология и хрономедицина. Тюмень, 1982. С. 47–48.
6. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Медицина на пути к интеграции // Сибирский медицинский журнал. 2014. № 29 (2). С. 7–14.
7. Вейн А.М. Краткий анатомо-физиологический очерк. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. С. 14–43.
8. Вельтищев Ю.Е. Обмен веществ как основа жизнедеятельности, роста и развития человека / Ю.Е. Вельтищев, М.В. Ермолаев, А.А. Ананенко, Ю.А. Князев // Обмен веществ у детей. М.: Медицина. 1983. С. 3–7.
9. Перспективы хронофармакотерапии у детей с заболеваниями почек / Ю.Е. Вельтищев, Э.А. Юрьева, Н.В. Алексеева, Е.А. Бобылева // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. М., 1995. С. 303.
10. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Синхронизация биоритмов. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина. 1998. С. 327–331.
11. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей // Педиатрия. 1996. № 5. С. 107–109.
12. Григорьев К.И. О биоритмах детского организма // Врач. 1998. № 8. С. 28–29.
13. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А. Актуальные проблемы профилактической хрономедицины: научный обзор. М.: ВНИИМИ, 1985. 81с.
14. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1991. 320 с.
15. Калинин М.Н., Щеглова Н.Е. Патофизиологическое обоснование использования микроРНК в кардио- и онкодиагностике (обзор литературы) // Патогенез. 2021. Т. 19, № 1. С. 13–18. DOI: 10.25557/2310.0435.2021.01.13.18.
16. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл: бодрствование – сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного времени суток // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15, № 1–4. С. 151–162.
17. Неудихин Е.В., Кожухова Т.М., Сорокина Н.В., и др. Содержание некоторых липидов при гипотрофии у детей грудного возраста // Вопросы охраны материнства и детства. 1988. Т. 33, № 1. С. 22–23.
18. Неудихин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т. 11, № 5. С. 28–37.
19. Романов Ю.А. Введение к обзору: Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных в норме и патологии. М.: ВНИИМИ, 1975. 128с.
20. Романов Ю.А., Таболин В.А., Калмыкова И.Н., и др. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и при патологии. М.: ВНИИМИ МЗ СССР, 1975. 128 с.
21. Смирнов К.М. Общие вопросы учения о биологических ритмах. Биоритмы и труд. Л.: Наука, 1980. С. 6–20.
22. Перспективы применения хрономодулированной химио- и радиотерапии в онкологии / Е.Н. Сухина [и др.] // Клиническая медицина. 2012. № 2. С. 9–12.
23. Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е., Лебедев В.П., и др. Суточный ритм функций коры надпочечников // Вопросы охраны материнства и детства. 1969. № 4. С. 87–97.
24. Применение глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов и антиметаболитов с учетом суточных ритмов некоторых физиологических функций у детей с острым лейкозом / В.А. Таболин, З.П. Чижова, Е.И. Щербатова, В.П. Лебедев // Педиатрия. 1972. № 8. С. 27–29.
25. Таболин В.А., Лебедев В.П. Хронобиологический подход к выбору лекарств при заболеваниях у детей // Труды II Российского национального конгресса. М., 1996. С. 94–107.
26. Тулемесов Е.У., Смирнова Л.В., Заславская Р.М. Хронокоррекция тренталом и аспирином показателей гемостаза у больных сахарным диабетом и нефропатией // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. материалов. М., 1995. 307 с.
27. Федосеев Г.В., Дегтярева З.Я. Хронобиологические аспекты физиологии и патологии легких. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1989. С. 236–248.
28. Хронобиология, хронодиагностика и хроноterapia для каждого / Ф. Халберг, Ж. Корнелисин, Е. Сюткина, О. Шварцкопф // Medical Market. 1998. Т. 19, № 2. С. 13–16.
29. Шишко Е.Д., Гамалея Н.Ф., Манченко А.Г. Суточный ритм, циркадианные гены и злокачественные новообразования // Онкология. 2010. Т. 12, № 4. С. 316–320.
30. Aslanian N.L., Bagdassarian R.A. Chronotherapy of congestive heart failure // Chronobiologia. 1977. Vol. 4, No. 2. P. 171.
31. Halberg F. Chronobiology // Annual review of physiology. 1969. Vol. 31. P. 675–725.
32. Halberg F., Haus E., Cardoso S.S., et al. Toward a chronotherapy of neoplasia: tolerance of treatment depends upon host rhythms // Experientia. 1973. Vol. 29, No. 8. P. 909–1044.
33. Reinberg A. Advances in human chronopharmacology // Chronobiologia. 1976. Vol. 3, No. 2. P. 151–156.
34. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy. Biological Rhythms and Medicine: Cellular. 1983. Vol. 4. P. 211–264.

М.М. Тлиш¹, д-р мед. наук, профессор, М.И. Карташевская^{1,2}, канд. мед. наук, Н.Л. Сычева¹, канд. мед. наук, Ф.А. Псавок¹, канд. мед. наук, В.В. Лазарев^{1,2}, А.В. Сычева²

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ПУСТУЛЕЗНЫЙ ПСОРИАЗ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ключевые слова: генерализованный пустулезный псориаз, тип Цумбуша, наследственная предрасположенность, патогистология, псориаз в детском возрасте

Keywords: generalized pustular psoriasis, Zumbusch type, hereditary predisposition, pathohistology, psoriasis in childhood

Резюме. Генерализованный пустулезный псориаз (ГПП) является редким видом тяжелого псориаза в детском возрасте. Он характеризуется внезапным появлением на коже эритематозно-сквамозной сыпи, стерильными пустулами, склонными к слиянию в «гнойные озера», тяжелым общим состоянием, лихорадкой и системными воспалительными изменениями. Приводим собственное клиническое наблюдение случая возникновения ГПП Цумбуша у мальчика 9 лет. Среди особенностей данной патологии мы отметили: наличие отягощенного семейного анамнеза по псориазу (у матери ребенка ГПП Цумбуша с 18-летнего возраста, с крайне тяжелым течением болезни во время беременности); эпизоды себорейного дерматита волосистой части головы у пациента с 2,5 месяцев жизни; острое начало заболевания на фоне сильного стресса, сопровождавшееся повышением температуры тела до 40 °С; появление и быстрое распространение пустулезных высыпаний по всему кожному покрову. Для дифференциальной диагностики с острым генерализованным экзантематозным пустулезом и другими пустулезными дерматозами было проведено биопсийное исследование кожи, которое показало наличие гистологических признаков пустулезного псориаза. Отсутствие у пациента анамнестических данных, подтверждающих прием каких-либо лекарственных препаратов до возникновения высыпаний, отрицательный бактериальный посев содержимого пустул, результаты дерматоскопии и патоморфологического исследования кожи помогли нам поставить окончательный диагноз: ГПП, тип Цумбуша. В результате проведенного лечения с применением цитостатических препаратов, системной антибиотикотерапии и топических глюкокортикостероидов кожный патологический процесс полностью регрессировал. Таким образом, провоцирующими факторами, которые могли привести к появлению тяжелых псориазиформных изменений у нашего пациента, явились сильный стресс и отягощенная по псориазу наследственность в виде наличия у матери мальчика ГПП Цумбуша. Учитывая важную роль генетических мутаций в развитии пустулезного псориаза, детям с семейным анамнезом псориаза важно проводить генетический скрининг для раннего выявления предрасположенности к этому заболеванию.

Summary. Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare type of severe psoriasis in childhood. It is characterized by the sudden appearance of erythematous-squamous rash on the skin, sterile pustules prone to merging into "purulent lakes", severe general condition, fever and systemic inflammatory changes. We present our own clinical observation of a case of von Zumbusch psoriasis in a 9-year-old boy. Among the features of this pathology, we noted: the presence of a burdened family history of psoriasis (the mother of the child has had Zumbusch psoriasis since the age of 18, with an extremely severe course of the disease during pregnancy); episodes of «seborrheic dermatitis» of the patient's scalp from 2,5 months of life; acute onset of the disease against a background of severe stress, accompanied by fever body temperature up to 40 °C; the appearance and rapid spread of pustular rashes throughout the skin. For the differential diagnosis of acute generalized exanthematous pustulosis and other pustular dermatoses, a skin biopsy was performed, which showed the presence of histological signs of pustular psoriasis. The patient's lack of anamnestic data confirming taking any medications before the rash occurred, negative bacterial culture of the contents of the pustules, the results of dermatoscopy and pathomorphological examination of the skin helped us to make a definitive diagnosis: GPP, type of Zumbusch psoriasis. As a result of the treatment with cytostatic drugs, systemic antibiotic therapy and topical glucocorticosteroids, the skin pathological process has completely regressed. Thus, the provoking factors that could lead to the appearance of severe psoriasis-like changes in our patient were: severe stress and heredity burdened by psoriasis in the form of the presence of the boy's mother with the Zumbusch psoriasis. Given the important role of genetic mutations in the development of pustular psoriasis, it is important for children with a family history of psoriasis to conduct genetic screening for early detection of predisposition to this disease.

Для цитирования: Ювенильный генерализованный пустулезный псориаз: случай из практики / М.М. Тлиш [и др.] // Практика педиатра. 2026. № 1. С. 45–49.

For citation: Juvenile generalized pustular psoriasis: a case report / M.M. Tlish [et al.] // Pediatrician's Practice. 2026;(1): 45–49. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России отмечается рост первичной заболеваемости псориазом среди детей [1, 2]. Это одно из самых частых хронических дерматологических заболеваний педиатрической практики после атопического дерматита [3]. **Генерализованный пустулезный псориаз**

(ГПП) является очень редким видом тяжелого псориаза в детском возрасте и составляет около 1% среди всех случаев псориаза. У мальчиков встречается несколько чаще, чем у девочек [4, 5].

ГПП, тип Цумбуша – редкое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся эритематозно-сквамозными

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

² ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

очагами и стерильными пустулами на коже, сопровождающееся лихорадкой и системными воспалительными изменениями. Он может предшествовать или сочетаться с вульгарным псориазом [6]. К основным провоцирующим факторам относятся инфекции, прием лекарств, внезапная отмена глюкокортикостероидов, психоэмоциональное напряжение, беременность, дисбаланс уровня электролитов, эндокринопатии, интенсивная инсоляция, фототерапия [3, 7].

Около 25% пациентов имеют отягощенный по псориазу семейный анамнез [5, 8, 9]. Результаты недавних исследований выявили важную роль генетических мутаций при ГПП [6]. Частота аллеля HLA-B27 у этих пациентов была повышена по сравнению с общей популяцией [7].

У женщин, больных псориазом, беременность может послужить провоцирующим фактором для развития ГПП. Помимо этого, стрессовые ситуации оказывают большое влияние на развитие данной формы псориатической болезни. Однако в большинстве случаев причину возникновения ГПП до конца установить не удается [3, 6].

Идиопатический вариант ГПП развивается без предшествующего вульгарного псориаза и отличается тяжелым течением, иногда с летальным исходом, тогда как вторичный вариант имеет более доброкачественное течение и возникает на внешне неизменной коже или на фоне типичных псориатических высыпаний [6, 10]. Наиболее распространенной формой пустулезного псориаза у детей является кольцевидный пустулезный псориаз [5, 11].

ГПП Цумбуша протекает тяжело, с лихорадкой до 39–40 °С и недомоганием. Отмечается ухудшение общего состояния пациента, поражение суставов, иногда почек. В крови определяются лейкоцитоз, повышение СОЭ, гипокальциемия, гипопротейнемия, повышение титра антистрептолизина О, IgG или IgA, ревматоидного фактора. Кожный патологический процесс характеризуется внезапным появлением очагов яркой эритемы, слияние которых может приводить к эритродермии. На фоне эритемы появляются множественные мелкие сгруппированные поверхностные пустулы, располагающиеся на различных участках кожного покрова. В дальнейшем их количество увеличивается, они сливаются с образованием «гнояных озер» [3]. Процесс сопровождается жжением и болезненностью кожи. Пустулы высыхают с образованием буровато-коричневых корок. Гнойные элементы могут появляться как в области типичных псориатических бляшек, так и на ранее неизменной коже [3, 10]. Для ГПП характерно рецидивирующее течение, циклическое повышение температуры тела, развитие экзацербации кожного процесса [6]. Часто наблюдаются дистрофические изменения ногтевых пластин [8].

Дифференциальную диагностику ГПП проводят с острым генерализованным экзантематозным пустулезом (AGEP) и рядом других пустулезных дерматозов: субкорнеальным пустулезом Снеддона – Уилкинсона, пустулезным акродерматитом Аллопо, энтеропатическим акродерматитом, герпетическим дерматитом Дюринга, десквамативной эритродермией Лейнера – Муссу [6, 10, 12].

Гистологически при пустулезном псориазе, также как и при вульгарном, наблюдается паракератоз, акантоз, экзозитоз нейтрофилов и мононуклеаров из верхних слоев дермы в эпидермис, отек сосочкового слоя с извитыми и расширенными капиллярами. Характерным гистологическим признаком ГПП являются спонгиозоформные пустулы Когоя, образованные скоплением нейтрофилов между кератиноцитами в верхних отделах эпидермиса [8, 12].

Для больных ГПП Цумбуша важно проводить раннюю диагностику и соответствующее своевременное лечение, чтобы избежать опасных для жизни осложнений, таких как бактериальные суперинфекции и сепсис. Острый ГПП трудно поддается лечению, как и другие формы псориаза. Терапия первой линии включает применение ацитретина, циклоспорина и метотрексата; второй линии – адалимумаба, этанерцепта, ПУВА-терапии, топических кортикостероидов и топического кальципотриола [13, 14].

В связи с редкой встречаемостью ГПП Цумбуша у детей приводим собственное клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больной П., 9 лет. Рост 134 см, вес 26 кг. Пациент поступил в детское отделение ГБУЗ ККВД 13.06.2024 с жалобами на обширные высыпания, болезненность, чувство жжения и зуд.

Из анамнеза: со слов матери, первые высыпания у ребенка появились с 2,5-месячного возраста на коже волосистой части головы. В период обострений обращались к дерматологу по месту жительства, состояли на диспансерном учете с диагнозом «себорейный дерматит». Лечились самостоятельно кремами с топическими глюкокортикостероидами с временным положительным эффектом. 05.06.2024 на фоне сильного стресса появились высыпания на коже туловища, которые быстро распространялись по всему кожному покрову, повысилась температура тела до 40 °С. Первые 4 дня лечились самостоятельно НПВС без эффекта. Бригадой СМП были госпитализированы 10.06.2024 в инфекционное отделение ЦРБ по месту жительства. В стационаре получал противовирусную, дезинтоксикационную, антибиотикотерапию и системную глюкокортикостероидную терапию. 11.06.2024 состояние кожного процесса ухудшилось. Консультирован дерматологом, были установлены диагнозы: генерализованный пустулезный псориаз, тип Цумбуша? острый генерализованный экзантематозный пустулез? Переведен в детское дерматовенерологическое отделение ГБУЗ ККВД для обследования и лечения. На момент поступления в ККВД температура тела была в пределах нормы.

Анамнез жизни. Рос и развивался соответственно возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ два раза в год, корь, краснуха, скарлатина, эпидемический паротит. Ветряной оспой не болел. Нежелательные реакции на лекарственные препараты не наблюдались. Привит согласно календарю прививок.

Наследственный анамнез. Мать ребенка болеет ГПП, тип Цумбуша, с 18 лет. Диагноз был установлен с учетом

клинических данных, лабораторных исследований, в том числе проведенного ПГИ. В течение 2 лет получала аци-третин, в результате чего была достигнута долговременная ремиссия. В период беременности этим ребенком началось обострение заболевания. Состояние матери было крайне тяжелым всю беременность и ранний послеродовый период. В связи с этим через 2 нед после родов произведена отмена грудного вскармливания и начата терапия метотрексатом и ацитретином. Достигнута ремиссия, которая продолжается по настоящее время.

Аллергологический анамнез. Пищевая аллергия у дедушки по материнской линии.

Локальный статус. Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей и представлен эритемой, пустулами, чешуйками. На коже волосистой части головы местами имеются ярко-красные пятна с мелкопластинчатыми желтовато-белыми чешуйками. На коже туловища (преимущественно грудь, живот), верхних и нижних конечностей визуализируется множество ярко-красных отечных пятен диаметром от 3 до 20 см и более с полициклическими очертаниями, склонные к слиянию в сплошную эритему (рис. 1 а–в). На фоне эритемы имеются мелкие пустулы диаметром от 0,1–0,2 см, местами сливающиеся в «гнойные озера», выраженное мелкопластинчатое шелушение сероватыми чешуйками (рис. 1 г). По периферии эритемы участки отслаивающегося эпидермиса. На ногтевых пластинах большого пальца правой кисти и стопы – дистрофические изменения. Слизистая оболочка полости рта – свободна от высыпаний. Субъективно: болезненность, чувство жжения и зуд.

Данные объективного обследования при поступлении ребенка:

ОАК от 14.06.2024: эритроциты – $3,88 \times 10^{12}/л$ (3,76–5,70), **тромбоциты** – $411 \times 10^9/л$ (150–350), **гемоглобин** – **112 г/л (120–180)**, гематокрит – 31,40% (33,50–52,00), **лейкоциты** – $15,20 \times 10^9/л$ (**4,00–9,00**), палочки – 1,0% (0,5–5), сегменты – 46,0% (38–58), гранулоциты – 54,10% (42,00–85,00), **гранулоциты abs** – $8,20 \times 10^9/л$ (**1,70–7,70**), лимфоциты – 43,20% (17,00–57,00), **лимфоциты abs** – $6,60 \times 10^9/л$ (**0,70–5,10**), моноциты – 2,70% (0,00–10,00), моноциты abs – $0,40 \times 10^9/л$ (0,00–0,90), эозинофилы – 3,0% **СОЭ** – **25 мм/ч (4–12)**, индекс распределения тромбоцитов – 16,30 фл (15,00–17,00), индекс распределения эритроцитов – 10,40% (11,60–14,00), среднее содержание гемоглобина – 28,90 пг (28,00–32,00), средний объем тромбоцита – 7,70 фл (5,01–11,00), средний объем эритроцита – 80,90 фл (80,00–100,00), **средняя концентрация гемоглобина** – **357 гр/л (310–350)**, тромбокрит – 0,32 (0,16–0,33).

БХ крови от 14.06.2024: билирубин общ. – 3,00 мкмоль/л (0,00–20,50), глюкоза – 4,44 ммоль/л (3,90–6,40), **холестерин общий** – **2,61 ммоль/л (0,00–5,20)**, **общий белок** – **58,90 г/л (66,00–88,00)**, креатинин – 64,95 мкмоль/л (53,00–115,00), АСТ – 32,2 Ед/л (0,0–35,0), АЛТ – 28,7 Ед/л (0,0–41,0), ГГТ – 10,55 Ед/л (0,00–49,00), **щелочная фосфатаза** – **262 Ед/л (0–258)**, С-реактивный белок – 6,00 мг/л (0,00–6,00).

ОАМ от 14.06.2024: цвет – св.-желтый, относительная плотность – 1,020 (1,010–1,020), РН – 6,5 (5,0–7,0), белок – abs, сахар – abs, эпителий – 1–2 в п/зр, лейкоц. – 1–2 в п/з (0–6), эр. – abs, нитриты – abs, уробилиноген – abs.

Посев содержимого пустул на флору от 14.06.2024 – рост микроорганизмов не обнаружен.

Дермоскопия от 14.06.2024: визуализируются равномерно распределенные красные точечные и кольцеобразные сосуды на однородно розовой поверхности очага.

Направлен на диагностическую биопсию кожи с предварительными диагнозами: генерализованный пустулезный псориаз, тип Цумбуша? острый генерализованный экзантематозный пустулез?

ПГИ кожи от 17.06.2024. Взято три биоптата кожи: 1 – с левого колена, 2 – с правого бедра, 3 – со спины слева.

Во всех трех биоптатах морфологическая картина практически идентичная. Гиперкератоз. Участки паракератоза. Фолликулярный гиперкератоз. Микроабсцессы Мунро, пустулы Когоя и крупные очаговые скопления клеточного детрита в роговом слое (рис. 2 а, б). Слабовыраженный, местами псориазиформный акантоз. Экзоцитоз нейтрофилов. Сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены. В верхних отделах дермы периваскулярные и диффузные умеренно выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами и примесью эозинофилов.

Заключение: Морфологическая картина, с учетом клинических данных, может соответствовать пустулезному псориазу, типу Цумбуша.

На основании клинических и гистологических данных был поставлен диагноз: **генерализованный пустулезный псориаз, тип Цумбуша.**

Проведено лечение: физ. р-р 0,9% – 400 мл + цефтриаксон 2,0 в/в 7 дней, метотрексат 0,3 мг/кг массы тела 1 раз в 7 дней в/м, симптоматическая терапия № 3 (с последующим продолжением терапии по месту жительства), фолиевая кислота 1 мг по 5 таблеток 1 р/сут однократно, через 24 часа после инъекции метотрексата.

Наружная терапия: 1% водный раствор метиленового синего 2 раза в день, крем бетаметазона дипропионат 0,05 % 2 раза в день, мазь декспантенол.

В результате проведенного лечения кожный патологический процесс регрессировал, на коже туловища и конечностей наблюдались остаточные явления в виде вторичных гиперпигментированных пятен (рис. 3 а–в).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный нами клинический случай демонстрирует особенности протекания ГПП Цумбуша у ребенка с отягощенным наследственным анамнезом по данному заболеванию. У 9-летнего мальчика, периодически наблюдавшегося у врача-дерматолога по поводу себорейного дерматита волосистой части головы, на фоне сильного стресса появились эритематозные высыпания на коже туловища, которые быстро распространялись по всему кожному покрову, повысилась температура тела до 40 °С. Пациент был госпитализирован в инфекционное отделение ЦРБ по месту жи-

тельства. Несмотря на проводимую противовирусную, дезинтоксикационную, антибиотикотерапию и системную глюкокортикостероидную терапию, состояние кожного процесса ухудшилось. На эритематозных участках появились шелушение, множественные пустулы, которые объединились в «гнойные озера». По периферии эритемы появились участки отслаивающегося эпидермиса. Беспокойный выраженный зуд и болезненность. Слизистая оболочка полости рта была свободна от высыпаний. Было принято решение о переводе больного в детское стационарное отделение ККВД для дообследования и дальнейшего лечения. При поступлении пациента в крови наблюдались признаки анемии, гипопроотеинемия, выраженный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Из анамнеза известно, что мать ребенка болеет ГПП, тип Цумбуша с 18-летнего возраста с резким обострением процесса во время беременности этим ребенком.


В связи с крайне низкой заболеваемостью ГПП, мы провели дифференциальную диагностику с острым генерализованным экзантематозным пустулезом (AGEP) [12]. Отсутствие у пациента анамнестических данных, подтверждающих прием каких-либо лекарственных препаратов до возникновения высыпаний, отрицательный бактериальный посев содержимого пустул, результаты дерматоскопии, а также, выявленные при биопсии кожи субкорнеальные спонгиозоформные пустулы Когея, отсутствие некротических кератиноцитов и большого числа эозинофилов в пустулах и дермальных инфильтратах, наличие извитых и расширенных кровеносных сосудов в сосочковом слое, помогли поставить окончательный диагноз ГПП, тип Цумбуша. В результате проведенного нами лечения с применением цитостатического препарата (метотрексата), системной антибиотикотерапии и топических глюкокортикостероидов кожный патологический процесс полностью регрессировал.

Среди особенностей кожной патологии у данного пациента следует отметить: наличие отягощенного семейного анамнеза по псориазу; эпизоды себорейного дерматита волосистой части головы у ребенка с 2,5 месяцев жизни; острое начало заболевания на фоне сильного стресса, сопровождавшегося повышением температуры тела до 40 °С; появление и быстрое распространение пустулезных высыпаний по всему кожному покрову.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение представляет большой интерес для клиницистов в связи с тем, что ГПП Цумбуша является редким видом тяжелого псориаза в детском возрасте. Провоцирующими факторами, которые могли привести к появлению тяжелых псориазиформных изменений у данного пациента, явились сильный стресс и отягощенная по псориазу наследственность в виде наличия у матери мальчика ГПП, тип Цумбуша.

Таким образом, учитывая важную роль генетических мутаций в развитии пустулезного псориаза, детям с семейным анамнезом псориаза важно проводить генетический скрининг для раннего выявления предрасполо-

женности к этому заболеванию, чтобы своевременно определить тактику доклинических лечебно-профилактических мероприятий. 

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г. / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 4. С. 12–27.
2. Жукова О.В., Касихина Е.И. Эпидемиологические аспекты псориаза у детей // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17, № 5. С. 24–29. DOI: 10.17116/klinderma201817051.
3. Случай кольцевидного типа пустулезного псориаза у ребенка / Н.А. Слесаренко, К.А. Куляев, А.В. Каракаева, О.А. Русскина // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 654–657.
4. Pediatric psoriasis / A. Busch, A.L. Busch, J.M. Landau [et al.] // Skin Therapy Letter. 2012. Vol. 17, No. 1. P. 5–7.
5. Vasudevan B., Das P., Bhatt S. Pustular psoriasis: A distinct aetiological and clinical entity // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2024. Vol. 90. P. 19–29. DOI: 10.25259/IJDVL_542_2022.
6. Case report: Infantile generalized pustular psoriasis with IL36RN and CARD14 gene mutations / X. Tong [et al.] // Frontiers in Genetics. 13:1035037. DOI: 10.3389/fgene.2022.1035037.
7. Madanagobalane S. Secukinumab in Generalized Pustular Psoriasis // Indian Journal of Dermatology. 2018. Vol. 9, No. 6. P. 464–466.
8. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // Consilium medicum. Дерматология. 2010. № 4. С. 3–8.
9. Корхмазова С.А., Голубцов В.И., Тлиш М.М. Анализ полиморфных вариантов гена hcr у больных псориазом в Краснодарской популяции // Успехи современного естествознания. 2011. № 9. С. 31–32.
10. Идиопатический пустулезный псориаз Цумбуша у 9-летнего больного / В.Н. Гребенюк [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12, № 5. С. 31–36.
11. Morita A., Saeki H. Pediatric psoriasis: Understanding pathological conditions and advances in treatment // International Journal of Dermatology. 2024. Vol. 51. P. 185–195. DOI: 10.1111/1346-8138.17049.
12. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis / S.H. Kardaun, H. Kuiper, V. Fidler, M.F. Jonkman // Journal of Cutaneous Pathology. 2010. Vol. 37. P. 1220–1229.
13. Острый генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша): успешное лечение без использования биологических препаратов / Е.В. Владимирова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. 202. Т. 22, № 1. С. 26–32. DOI: 10.17116/klinderma20232201126.
14. Miao C., Chen Y., Wang Z., et al. Real-world data on the use of secukinumab and acitretin in pediatric generalized pustular psoriasis // International Journal of Dermatology. 2023. Vol. 50, No. 2. P. 258–261. DOI: 10.1111/1346-8138.16551.

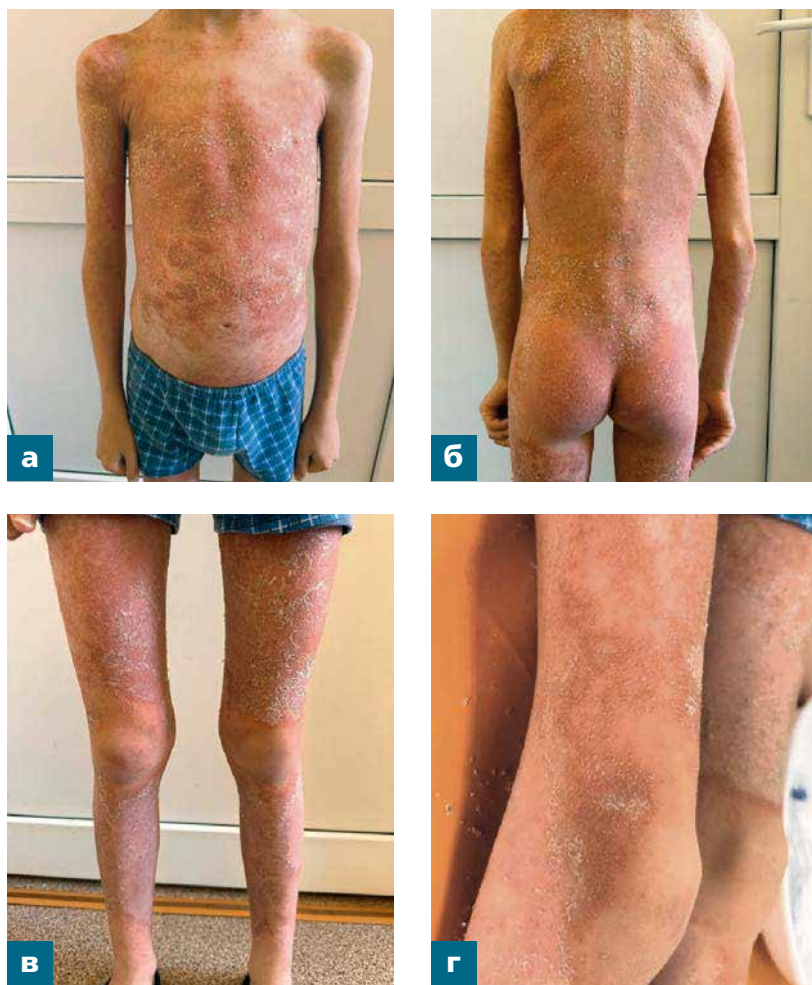


Рис. 1. Больной П. Клинические проявления генерализованного пустулезного псориаза Цумбуша

а-в – на коже туловища и конечностей обширные эритематозные очаги с полициклическими очертаниями, мелкими пустулами и выраженным мелкопластинчатым шелушением; **г** – на эритематозном фоне мелкие пустулы, местами сливающиеся в «гнойные озера». По периферии эритемы участки отслаивающегося эпидермиса.

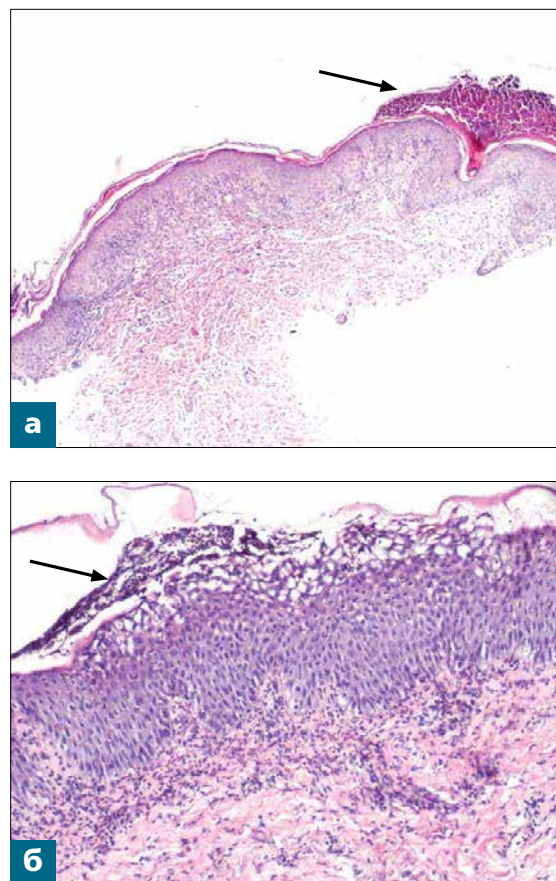


Рис. 2. Больной П. Патоморфологические проявления генерализованного пустулезного псориаза Цумбуша. Окраска гематоксилин-эозином; **а** x 40, **б** x 200

а, б – пустулы Когоя (обозначены стрелками) в акантотически утолщенной эпидермисе. В верхних отделах дермы умеренно выраженные лимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами и единичными эозинофилами



Рис. 3. Больной П. Остаточные явления на коже после проведенного лечения

а-в – на коже туловища и конечностей вторичные гиперпигментированные пятна

ИБУКЛИН ЮНИОР®

Стартовая терапия

жара, боли и воспаления

при ОРВИ и ГРИППЕ¹⁻³



Фиксированная комбинация
(Ибупрофен 100 мг +
Парацетамол 125 мг)¹



Растворимые в воде
таблетки **для детей**
3-18 лет (от 13 кг)¹



**Жаропонижающее,
обезболивающее
и противовоспалительное
действие¹**



**Эффективность
комбинации выше,
чем компонентов
по отдельности¹**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ибуклин Юниор® диспергируемые таблетки. Регистрационный номер ЛП-№= (004427)-(РГ-РУ) от 22.08.2024. Эффективность комбинации (Ибупрофен 100 мг и Парацетамол 125 мг) выше, чем компонентов (Ибупрофен 100 мг и Парацетамол 125 мг) по отдельности.

2. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) 2022 г.

3. Клинические рекомендации. Грипп у взрослых 2022 г.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д., 20, стр. 1. Телефон: +7 495 783 29 01. R1233253-27022024-НСР